UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

Année 1972 N°

53

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Catherine SORBE-LAYLEY
Née le 3 février 1944 à Sarlat

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 1972

APPORT D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE-RETARD

LE MODECATE

DANS UNE PRATIQUE DE SECTEUR PSYCHIATRIQUE

Président de Thèse : M. GOULON - Professeur

Jurés : A. GROSSIORD - Professeur
G. VOURC'H - Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552727_0020

UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

Année 1972 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Catherine SORBE-LAYLEY
Née le 3 février 1944 à Sarlat

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 1972

APPORT D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE-RETARD

LE MODECATE

DANS UNE PRATIQUE DE SECTEUR PSYCHIATRIQUE

Président de Thèse : M. GOULON - Professeur

Jurés : A. GROSSIORD - Professeur
G. VOURC'H - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

Année 1972 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Catherine SORBE-LAYLEY
Née le 3 février 1944 à Sarlat

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 1972

APPORT D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE-RETARD

LE MODECATE

DANS UNE PRATIQUE DE SECTEUR PSYCHIATRIQUE

Président de Thèse : M. GOULON - Professeur

Jurés : A. GROSSIORD - Professeur
G. VOURC'H - Professeur

A John, mon mari
en gage d'amour

A mes enfants Vanessa et Gilles

A *mes parents*

Votre compréhension, dans les heures difficiles, a tout permis.
Trouvez ici un gage de ma reconnaissance et de mon amour filial.

A *mes soeurs, à mon frère*

Pour votre soutien et votre affection constante, je veux vous exprimer ici mon profond attachement.

A *mon grand-père*

En témoignage de respect

A *mes beaux-parents*

En témoignage de reconnaissance et d'affection

A *ma famille*

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur M. GOULON

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre thèse.

Nous vous prions de trouver ici l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A nos Maîtres de la Faculté et des hôpitaux de Bordeaux

A nos Maîtres de la Faculté et des hôpitaux de Paris

A Mademoiselle LEMPERIERE, Professeur agrégé

A Monsieur BRION, Professeur agrégé

A Monsieur le Docteur DAUMEZON

A Monsieur le Docteur DALLE

A Monsieur le Docteur BARANES

A Madame le Docteur RICHARDEAU

A Madame le Docteur GHERAB-BLANC

A Monsieur le Docteur GUITTON

Vous m'avez initiée aux différents aspects
de la médecine et de la psychiatrie.
Trouvez ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur RICHOU

A Monsieur HUG

A l'équipe de secteur de l'Institut Marcel Rivière

A Monsieur ARDOINT

A Mademoiselle DELECOEUILLERIE

A Mademoiselle C. HUGON

Votre collaboration m'a permis de mener
à bien ce travail. Soyez en remerciés.

S O M M A I R E

INTRODUCTION

La psychopharmacologie à travers les âges

CHAPITRE I

La Fluphénazine

CHAPITRE II

Le Décanoate de Fluphénazine

1. - chimie
2. - toxicologie - pharmacologie
3. - métabolisme
4. - résultats cliniques publiés

CHAPITRE III

L'expérimentation

1. - modalités de l'expérimentation
2. - observations
3. - analyse des résultats

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

La psychopharmacologie a longtemps été empirique et symptomatique. Encore aujourd'hui, elle répond rarement aux exigences habituelles des méthodes médicales car les chimiothérapies ne sont, le plus souvent, ni spécifiques, ni étiologiques du fait de l'originalité de la maladie mentale dans la pathologie.

Pourtant, des progrès considérables ont été faits dans ce domaine, surtout depuis le début du 20ème siècle. Pour s'en convaincre, il nous suffit de suivre l'évolution des thérapeutiques chimiques en psychiatrie depuis le fond des âges.

L'opium est le premier psychotrope connu : dès 4000 avant J.C., les summériens connaissaient son action psychologique. Des papyrus, tels ceux d'Ebers ou d'Edwin Smith, nous prouvent que vers 3000 avant J.C., les prêtes-médecins de l'Antiquité Egyptienne l'utilisaient dans un *but sédatif*.

Par la suite et jusqu'au XIXème siècle, les médecins ont utilisé des *drogues d'origine végétale* pour obtenir :

- *soit une sédation* : pavot, aubépine, valériane, rauwolfia, jusquiame, belladone.

- *soit une excitation* : café, feuille de coca.

Dans la deuxième moitié du XIXème siècle, nous arrivons à la *2ème étape de la psychopharmacologie* qui s'enrichit :

- *des alcaloïdes,* "principes actifs" de plantes déjà connues depuis longtemps ;

- *des bromures* mis au point en 1851 par Sir Charles Lacock ;

- *du Chloral* découvert en 1869 par Liebrich ;

- *des anesthésiques volatils* type éther.

Tous ces produits sont considérés comme des sédatifs.

C'est ainsi que dans le rapport de Constans, Lunier et Dumesnil sur le service des aliénés en 1874, les seules thérapeutiques chimiques mentionnées sont celles "contre l'agitation et l'insomnie" : opiacés, alcaloïdes de la digitale (digitaline) et de la jusquiame (crataegus), hachisch, chloroforme, chloral, bromure de potassium.

Le début du XXème siècle nous apporte

- *les barbituriques* avec le véronal en 1903 et le phénobarbital en 1915 ;

- *les amphétamines* en 1938, premiers excitants chimiques puissants.

Ces produits permirent alors de mettre au point des *techniques psychopharmacologiques* telles que :

- la catharsis avec les anesthésiques volatils ;
- la narco-analyse et les cures de sommeil avec les barbituriques.

Simultanément, se développaient *des méthodes "de choc"* au moyen de produits chimiques :

- la malariathérapie de Wagner Von Jauregg en 1917 contre la paralysie générale :

- les chocs insuliniques hypoglycémiants mis au point par Sakel en 1932 ;

- les chocs cardiazoliques convulsivants de Von Meduna en 1936 ;

- les chocs par bromure d'acétylcholine proposés par Fiamberti en 1937 ;

- les chocs amphétaminiques de Reznikoff en 1941.

Pourtant cet arsenal thérapeutique, auquel nous pouvons ajouter l'électro-choc, la psychochirurgie et les méthodes psychothérapiques, se révéla insuffisant.

Il fallut attendre les *années 1950 pour ouvrir une troisième ère dans la psychopharmacologie.* Nous vîmes alors apparaître successivement :

- *les neuroleptiques* à effet antipsychotique en 1950 et *les tranquillisants* tels le méprobamate découvert par Berger à effet anxiolytique ;

- *les anti-dépresseurs ou thymo-analeptiques* dont le chef de file, l'imipramine, fut découvert en 1957. Les IMAO datent de la même époque ;

- *les neuroleptiques-retard* avec l'oenanthate de fluphénazine en 1963, produits extrêmement intéressants pour le traitement au long cours des psychoses chroniques.

Parmi les neuroleptiques, 4 groupes furent isolés.

- *les phénothiazines* : la 1ère mise au point fut la promethazine en 1946. Mais les essais cliniques de leur chef de file, la chlorpromazine, furent effectués par l'équipe du Professeur J. DELAY en 1952. Ce fut la même équipe qui proposa pour ces substances le nom de neuroleptique et qui en donna une définition en 5 points. La *Fluphénazine* appartient à ce groupe ;

- *les dérivés réserpiniques* isolés du Rauwolfia serpentina par MULLER SHLITTLER et BEIN en 1952 ;

- *les butyrophénones* : l'Halopéridol fut découvert par le chimiste belge P. JANSSEN en 1958 ;

- *les benzodiazépines enfin* : la clotiapine en est le seul représentant actuel.

Ces nouvelles thérapeutiques transformèrent les services de psychiatrie. Par leur action sur les états d'agitation, sur les psychoses aigües et, dans certaines conditions, sur les psychoses chroniques, elles

firent disparaître peu à peu des hôpitaux toutes les méthodes de contention, elles diminuèrent notablement les indications des méthodes "de choc", elles permirent l'ouverture des hôpitaux psychiatriques et les traitements ambulatoires, elles favorisèrent l'essor des méthodes psychothérapiques. Les relations entre le médecin, le malade et l'équipe soignante se sont trouvées bouleversées.

Restait un écueil important, surtout en cure ambulatoire : la posologie. Du fait de la brièveté d'action de ces produits, ils nécessitaient une *administration pluriquotidienne, régulière et continue de doses souvent très élevées pour une durée de temps indéfinie* car les neuroleptiques n'ont qu'un effet suspensif sur la maladie. Ceci supposait pour le malade :

- une grande discipline dans la posologie ;

- l'acceptation d'un effet sédatif parfois trop important. On a même désigné les neuroleptiques, non sans quelque exagération, du nom de "camisoles chimiques".

Pour pallier à ces inconvénients, dès 1962, les laboratoires essayèrent de mettre au point des *produits d'action prolongée* appelés par la suite, de façon discutable, produits-retard. On demandait à ces formes de répondre à 2 critères essentiels :

- une imprégnation médicamenteuse répartie et non astreignante ;

- avec des doses de médicaments moindres pour un même effet thérapeutique.

La principale difficulté, pour les laboratoires, était de trouver des neuroleptiques ayant une fonction alcool ou hydroxyle libre, condition indispensable pour fixer sur la molécule un acide gras. La fluphénazine répondait à ce critère et le premier produit-retard expérimenté fut *l'œnanthate de fluphénazine bientôt suivi par le décanoate de fluphénazine.*

Notre travail s'intéressera à cette étape ultime de l'histoire des thérapeutiques chimiques en psychiatrie.

Nous rappellerons d'abord très brièvement ce qu'est la fluphénazine et la place qu'elle occupe parmi les phénothiazines.

Ensuite, nous exposerons les propriétés chimiques, la toxicopharmacologie et le métabolisme du décanoate de fluphénazine, objet de notre étude. Nous ferons suivre cet exposé théorique d'une synthèse de la littérature consacrée aux études cliniques du décanoate de fluphénazine.

Enfin, nous vous ferons part de notre propre expérience clinique de ce neuroleptique-retard, le 2e en date dans l'histoire de la psychopharmacologie, avant la conclusion de ce travail.

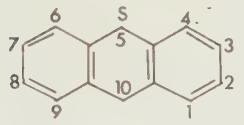
CHAPITRE I

LA FLUPHENAZINE

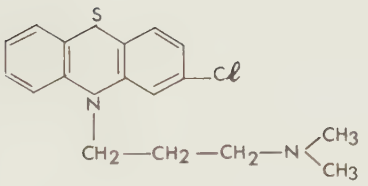
La Fluphénazine, mise au point en 1962, est maintenant bien connue tant des chimistes que des cliniciens. Nous nous bornerons donc à un bref rappel de ses caractéristiques chimiques physiques et thérapeutiques.

PROPRIETES CHIMIQUES

La Fluphénazine est une phénothiazine pipérazinée comme la prochlorpémazine (Témentil *). Mais son originalité vient de l'apport d'un radical trifluoro-méthyle. La préparation utilisée en clinique est le dichlorhydrate de {[(hydroxy-2-éthyl)4-pipérazinyl]-3-propyl}-10 trifluorométhyl -2 phénothiazine.

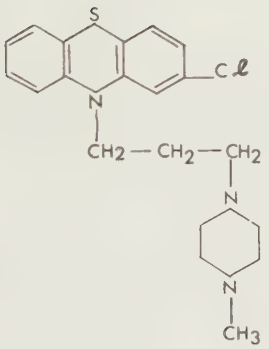


NOYAU PHENOTHIAZINE



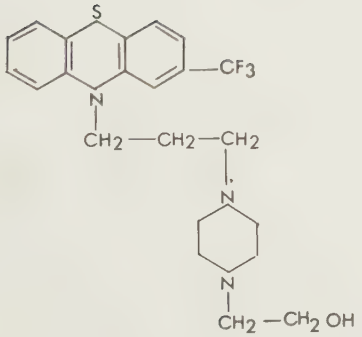
CHLORPROMAZINE (Largactil *)

(diméthylamino-3-propyl)-10 chloro-2 phénothiazine



PROCHLORPEMAZINE (Témentil *)

[(méthyl-4- pipérazinyl)-3-propyl]-10 chloro-2 phénothiazine



FLUPHENAZINE (Moditen *)

{[(hydroxy-2-éthyl)-4 pipérazinyl]-3 propyl}-10 trifluorométhyl -2 phénothiazine

PROPRIETES PHYSIQUES

La Fluphénazine se présente sous forme d'une poudre blanche, cristalline, inodore, hydrosoluble. Son point de fusion se situe entre 236°5 et 239°5. Elle se révèle très sensible à la lumière : il faudra donc la conserver dans l'obscurité.

PROPRIETES THERAPEUTIQUES

Si la Fluphénazine a été au début prescrite à très faibles doses et considérée comme un tranquillisant, tous les auteurs s'accordent maintenant pour la classer parmi les *neuroleptiques*. Elle répond, en effet, à des posologies un peu plus importantes, aux cinq critères donnés par J. DELAY pour définir un neuroleptique :

1) Création d'un état d'indifférence psychique et diminution de l'activité mentale sans action hypnotique.

2) Action intense sur l'agitation et l'excitation.

3) Action progressive sur les psychoses aiguës et chroniques.

4) Importance des actions secondaires :
Neurologiques : syndromes extra-pyramidaux.
Végétatives : hypotension...

5) Niveau d'action sous-cortical (diencephale).

Dans la classification de P.A. LAMBERT et L. REVOL, on peut la placer *à droite* entre la prochlorpemazine et la perphenazine en raison de son action importante sur les psychoses et de ses effets secondaires neurologiques plus que végétatifs. C'est donc un neuroleptique *incisif*.

Ses indications sont très larges mais elle est particulièrement active dans les psychoses chroniques (électivement les schizophrénies) et les états pré-psychotiques.

CHAPITRE II

L E M O D E C A T E

ou

D E C A N O A T E de F L U P H E N A Z I N E

L'oenanthate de fluphénazine a entamé l'ère des neuroleptiques retard. Avec ce produit était résolu le problème de l'estérification des phénothiazines.

Cependant, l'oenanthate de fluphénazine, expérimenté dès 1965, ne répondait pas encore complètement à ce que l'on attendait d'un neuroleptique d'action prolongée car :

- les posologies, bien que très abaissées, restaient encore importantes ;
- les injections demandaient un espacement relativement court : 1 à 3 semaines :
- les effets secondaires se révèlaient plus importants qu'avec la fluphénazine base. On observait en effet :
  - un effet dépresseur intense et presque immédiat ;
  - des troubles extra-pyramidaux parfois graves vers le 3ème jour après l'injection.

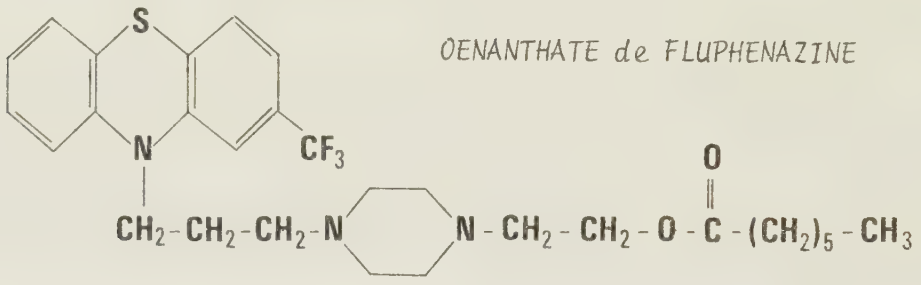
Les Laboratoires Squibb continuèrent donc leurs recherches et mirent au point le décanoate de fluphénazine.

L'expertise toxicologique et pharmacologique effectuée par le Professeur Boissier date de Janvier 1968.

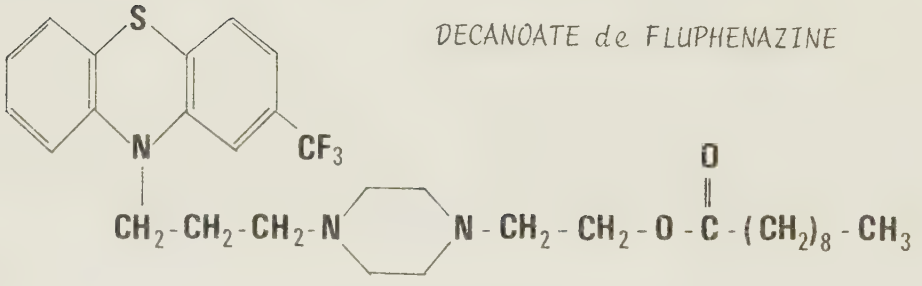
Le décanoate de fluphénazine a été commercialisé en France en 1970 sous le nom de MODECATE. Il se présente sous forme d'ampoules de 1 ml ou, pour les hôpitaux, de flacons multidoses de 5 et 10 ml. Quelle que soit la présentation, on a toujours 25 mg de produit actif pour 1 ml de liquide.

CARACTERISTIQUES CHIMIQUES

Le décanoate de Fluphénazine est le produit de l'estérification de la fluphénazine base par l'acide décanoïque, ce dernier se fixant sur l'hydroxyle libre de la chaîne pipérazinée.



OENANTHATE de FLUPHENAZINE



DECANOATE de FLUPHENAZINE

On voit que les deux produits retard préparés à partir de la Fluphénazine different en 2 points :

- La chaîne latérale du décanoate comporte 3 radicaux OH de plus que celle de l'oenanthate ce qui aurait pour effet de prolonger la durée d'action du produit.

- L'acide décanoïque est un acide gras à nombre de carbones pair alors que l'acide oenanthique en comporte un nombre impair. Ceci déterminerait un métabolisme différent des deux produits retard.

Le décanoate, comme l'oenanthate, est utilisé en solution huileuse dilué dans de l'huile de sésame.

CARACTERES TOXICOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

TOXICITE AIGUE

D'après le rapport d'expertise du Professeur Boissier, l'administration sous-cutanée de doses croissantes de décanoate de fluphénazine montre que la mortalité survient à partir du 7ème jour. ce qui prouve l'étalement dans le temps de la libération du principe actif et, donc, l'action "retard".

La DL 50 chez la souris est de 510 mg/kg c'est-à-dire très supérieure à la DL 50 du chlorhydrate de fluphénazine qui est de 89 mg/kg.

TOXICITE A TERME

Toujours d'après le même rapport d'expertise, la tolérance locale du produit est parfaite sans hématome ni induration aussi bien chez le rat que chez le chien. Les injections ont été faites par voie sous-cutanée.

Chez le rat, avec des doses de 50 mg/kg par semaine pendant 14 semaines, il n'y a aucune mortalité. Après sacrifice des animaux, l'autopsie des différents organes ne montre aucune lésion ni aucune modification histologique. Il en est de même chez le chien, avec des doses de 10 mg/kg par semaine pendant 13 semaines.

PHARMACOLOGIE

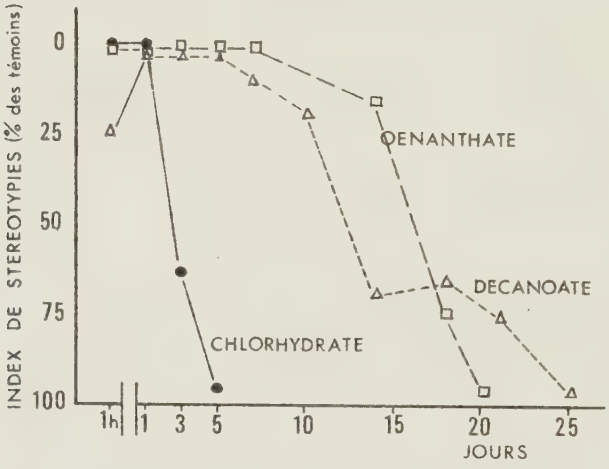
La plupart des résultats donnés ci-dessous sont dûs aux expérimentations du Professeur Boissier.

On retrouve avec le décanoate de fluphénazine, les propriétés pharmacologiques des neuroleptiques dans leur ensemble :

1 - *L'action dite abusivement "antipsychotique"* attestée par :

· *La protection contre les troubles induits par l'apomorphine* : vomissements chez le chien, mouvements stéréotypés de la sphère buccale chez le rat.

Chaque point représente un lot de 10 rats

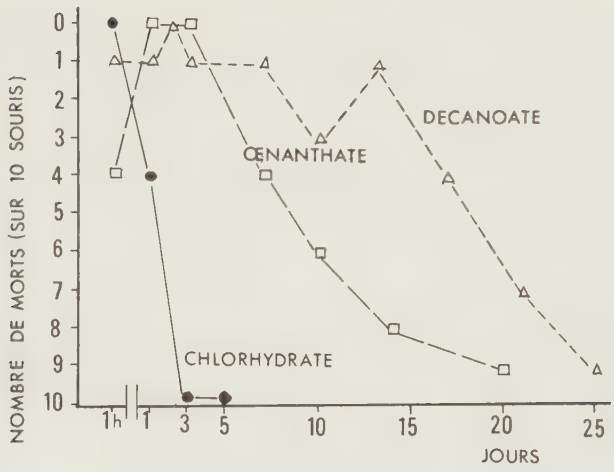


Protection assurée contre les stérotypies du rat

Prenons la protection vis-à-vis des stéréotypies observées chez le rat après injection IV de 1,5 mg/kg d'apomorphine : avec une administration SC unique de 10 mg/kg de décanoate, au 21e jour après l'injection, on a encore un pourcentage d'inhibition de 28,3. Pourtant, le décanoate a une durée moyenne d'action inférieure à celle de l'oenanthate de fluphénazine.

· *La protection contre les troubles induits par la dexamphétamine* : mouvements stéréotypés chez le rat, "toxicité de groupe" chez la souris.

Chaque point représente
un lot de 10 Souris



Protection excercée vis-à-vis de la toxicité de groupe chez la souris par 10 mg/kg de Fluphénazine.

Prenons la protection vis-à-vis de la "toxicité de groupe" chez la souris après une injection de 12,5 mg/kg de dexamphétamine. En l'absence de protection, tous les animaux meurent dès la 4ème heure, soit 10/10 dans chaque lot témoin. Au 21e jour, avec 5 mg/kg SC de décanoate on compte 8 morts/ 10 seulement : avec 10 mg/kg, on compte 7 morts/10 et avec 20 mg/kg on ne compte que 5 morts/10. Dans ce cas, la durée moyenne d'action du décanoate est bien supérieure à celle de l'oenanthate.

2 - *L'action sédative attestée par :*

- *Le test de l'évasion chez la souris* : après une injection SC de 10 mg/kg de décanoate, le pourcentage d'inhibition par rapport aux témoins est de 82,35 à la 4ème heure et de 17,87 au 17ème jour. Après une injection de 20 mg/kg, ce pourcentage d'inhibition est de 82,35 à la 4ème heure comme avec 10 mg/kg, et de 70,21 au 17ème jour. La durée moyenne d'action du décanoate est encore bien supérieure à celle de l'oenanthate.

- *La potentialisation des hypnotiques* : elle existe certainement mais la durée moyenne d'action, dans ce cas est la même que pour l'oenanthate et même le dichlorhydrate.

Par ailleurs, il est à noter qu'il y a accoutumance lorsqu'on administre des neuroleptiques de facon chronique chez l'animal : l'action sédative devient de moins en moins importante. Au contraire, l'action antipsychotique a tendance à augmenter.

En ce qui concerne les durées moyennes d'action, en jour, après injection de 10 mg/kg des différentes formes de fluphénazine, on peut les résumer dans le tableau ci-dessous :

	Chlorhydrate	Oenanthate	Décanoate
Protection toxicité amphétamines (souris)	1	10	18
Protection stéréotypies apomorphine (rat)	1	16	13
Test de l'évasion (souris)	1	3	6
Potentialisation hypnotique (souris)	1	1	1

On voit donc la supériorité évidente du décanoate sur l'oenanthate en ce qui concerne la durée moyenne d'action de ces deux formes-retard.

3 - Les effets secondaires neurologiques extra-pyramidaux.

Cette étude est faite chez le rat :

- aux doses de 10 à 25 mg/kg par semaine pendant 14 semaines, un rat mâle/10 est cataleptique et le syndrome cataleptique disparaît dès le 3ème jour après le 1ère injection.

- aux doses de 50 mg/kg par semaine, le syndrome cataleptique apparaît chez 4 à 5 mâles sur 10 et disparaît au 5ème jour ; chez le rat femelle, la catalepsie apparaît chez un rat sur 10 et disparaît au 7ème jour après la 1ère injection.

Chez le chien, à la dose de 10 mg/kg, aucun animal n'a présenté de catalepsie.

4 - Les effets secondaires végétatifs.

Aux doses moyennes, on n'a jamais retrouvé d'effets végétatifs. Il est probable, qu'à de très fortes posologies, on retrouverait ces effets et, en particulier, les effets adrénolytiques alpha, puisque nous sommes en présence d'un neuroleptique.

En résumé, l'expérimentation pharmacologique fait ressortir la supériorité du décanoate sur l'oenanthate vis-à-vis de divers critères :

- la toxicité du décanoate semble faible puisque les effets neuroleptiques apparaissent à des doses qui sont le 1/50e de la DL 50.

- l'action antipsychotique et l'action sédative ont une durée moyenne plus longue avec le décanoate sauf en ce qui concerne la protection contre les troubles induits par l'apomorphine.

- les troubles secondaires neurologiques et végétatifs sont extrêmement modérés ou même absents aux doses utiles pour obtenir une action antipsychotique.

METABOLISME

Alors que de nombreux travaux ont été publiés sur le métabolisme de l'oenanthate de fluphénazine, on trouve peu de communications au sujet du métabolisme du décanoate car il s'agit d'un produit relativement récent. L'exposé ci-dessous concernera donc les deux formes-retard de la fluphénazine.

Les études de métabolisme sont faites le plus souvent sur le rat avec des molécules marquées au C14. Ainsi que nous le verrons, le métabolisme des formes-retard, comme celui des neuroleptiques en général, comporte beaucoup de points inconnus.

Les neuroleptiques-retard, esters d'acides aliphatiques, *sont en grande partie hydrolysés "in situ" au point d'injection intra-musculaire* et libèrent ainsi le neuroleptique base. Les solutions huileuses diminuent la vitesse d'hydrolyse par rapport aux solutions aqueuses. Surtout, plus l'acide gras est riche en atome de carbone, plus l'hydrolyse est lente. Si on se souvient que la chaîne latérale du décanoate comporte 3 atomes de carbone de plus que celle de l'oenanthate, on comprend que la durée moyenne d'action du modécate soit supérieure à celle du moditen-retard. On a constaté que 24 h. après l'administration IM de décanoate, on retrouve 81,5 % du produit au point même d'injection.

Si l'on étudie *les taux plasmatiques*, on constate que, pendant 48 h., les doses libérées sont trop faibles pour avoir des effets anti-psychotiques. Ensuite, on peut voir une pointe d'imprégnation ainsi qu'une augmentation de l'élimination ce qui tend à établir un équilibre. Puis on se trouve en face d'un plateau d'imprégnation qui décroît très lentement.

La fixation des produits marqués se fait, d'après les travaux de A.G. Ebert et S.M. Hess, électivement sur la carcasse (60 % au jour 1, 8 % au jour 21) puis sur les viscères : foie (1-2 %) et poumons (1 %). Paradoxalement, c'est dans le cerveau que l'on a retrouvé le moins de radio-activité (0,2 % de la dose). Il est à noter que ceci est vrai pour tous les neuroleptiques et que la dose de neuroleptique-retard qui passe au niveau du cerveau est très supérieure à celle des neuroleptiques standards. De plus, ces travaux déjà anciens, ont été très remis en question, particulièrement en ce qui concerne la fixation sur la carcasse.

En analysant les différents produits radioactifs dans les viscères, ces auteurs ont trouvé de la fluphénazine, du sulfoxyde de fluphénazine et de l'oenanthate de fluphénazine, ce dernier étant le

produit injecté. Mais dans le cerveau, ils n'ont pu retrouver que la fluphénazine base. Au contraire, des études plus récentes, telles celles des chercheurs américains des laboratoires Squibb, ont montré qu'il y avait bien, au niveau du cerveau, la présence d'une petite quantité du produit estérifié, le décanoate de fluphénazine dans le cadre de ces travaux. Il existe donc une hydrolyse intra-cérébrale d'un produit encore intact. Il en est de même sans doute pour l'oenanthate mais A. G. Ebert et S.M. Hess n'ont pas retrouvé l'ester à cause de sa vitesse d'hydrolyse plus rapide.

L'élimination de l'ester de fluphénazine, du sulfoxyde de fluphénazine et de la fluphénazine base se fait surtout par les fèces (53 %) et par l'urine (22 %). Pendant les 2 jours suivant l'injection, on retrouve également une petite quantité de radioactivité dans l'air expiré (2,4 % de la dose).

Le métabolisme des neuroleptiques-retard peut, dans une certaine mesure, nous aider à comprendre leur spécificité.

· *La durée d'action prolongée.*

On a vu que cela était dû, en partie, *à la faible vitesse d'hydrolyse au point d'injection* qui constitue alors un véritable pellet d'implant. La longueur de sa chaîne latérale explique la supériorité du décanoate sur l'oenanthate en ce domaine.

On peut aussi penser que, pour prolonger la durée d'action, intervient *la fixation importante des neuroleptiques retard au niveau de certains tissus* : en effet, après administration d'oenanthate de fluphénazine, il a été constaté que son élimination ne dépassait guère 75 %, même après 110 jours. Mais ceci est vrai également avec les neuroleptiques classiques.

· *La différence de dose efficace entre le neuroleptique standard et sa forme retard.*

Nous avons remarqué précédemment un fait capital : les expérimentations ont trouvé, au niveau du cerveau, une certaine quantité de *produit retard non hydrolysé*, c'est-à-dire une *substance intégralement protégée* par son estérification. On peut donc penser que la puissance d'action du produit est considérablement augmentée. De plus, il est permis de supposer que ces esters, ayant des propriétés physico-chimiques différentes du chlorhydrate de fluphénazine, vont *se fixer électivement sur des récepteurs différents* de ceux touchés par le neuroleptique-standard ; ceci pourrait expliquer la diminution des troubles extra-pyramidaux, les esters

ne se fixant pas au niveau des zones responsables de ces troubles (zone réticulée, noyaux gris de la base). Enfin, l'hydrolyse intra-cérébrale *met en jeu des réactions enzymatiques* qui peuvent influencer les processus chimiques de dégradation des amines cérébrales ; ainsi le produit retard interviendrait de deux façons différentes : par son produit d'hydrolyse qui est la fluphénazine base et par le processus d'hydrolyse lui-même. De plus, on ignore le lieu d'hydrolyse exact : extra-cellulaire, intra-cellulaire ou même dans certaines organites intra-cellulaires ? Il semble qu'à ce niveau intervienne la parité de l'acide gras qui a servi à estérifier la fluphénazine : les esters d'acides gras pairs, donc le décanoate, passeraient mieux à travers la membrane cellulaire que les esters d'acides gras impairs (oenanthate). Tout ceci n'est, bien sûr, qu'hypothèse dans l'état actuel de nos connaissances, mais de nombreux arguments les étayent.

Il ne faut pas oublier aussi une autre hypothèse qui explique la différence de doses efficaces : la forme orale sature les récepteurs et entraîne une élimination accrue du produit alors que la dose unique de neuroleptique-retard libère la quantité de produit suffisante et juste nécessaire pour mettre en jeu les récepteurs.

· *La période de latence et les effets secondaires précoces.*

Souvenons-nous que l'hydrolyse des produits-retard nécessite toute une chaîne de réactions enzymatiques complexes et que le produit n'atteint guère la dose efficace avant 48 h. Il peut donc être utile d'administrer du Moditen par voie orale pendant les deux premiers jours.

De plus, on sait que les troubles extra-pyramidaux sont d'autant plus importants que l'imprégnation neuroleptique est faible : il sera donc prudent de corriger attentivement ces troubles les premiers jours après l'injection et aussi les derniers jours avant la nouvelle injection. Enfin, le pic d'imprégnation, très haut, vers le 3ème jour, explique l'importance des syndromes extra-pyramidaux apparus à cette période après injection d'oenanthate. On a vu que, s'il n'en était pas de même pour le décanoate, c'était en raison du nombre pair d'atomes de carbone contenu dans l'acide décanoïque, ce fait changeant le lieu d'hydrolyse. Cette explication est encore bien insuffisante et on ne peut que constater la différence d'action extra-pyramidale de ces deux formes retard sans en avoir élucidé les mécanismes.

RESULTATS CLINIQUES PUBLIES

Contrairement aux études de métabolisme, les travaux cliniques publiés sur le décanoate de fluphénazine, produit relativement récent, abondent déjà. Ces travaux nous renseignent sur les modalités du traitement, les indications, les effets secondaires, les effets biologiques et encéphalographiques du décanoate de fluphénazine. Un certain nombre de travaux s'intéresse aussi plus spécialement à la modification du vécu du malade vis-à-vis du médicament et de la relation soignant-soigné.

Tous les auteurs cités ci-dessous ont étudié ces différents aspects ; c'est pourquoi, lorsque seront cités tels ou tels auteurs dans une rubrique particulière, cela signifiera simplement qu'il s'est intéressé plus spécialement à l'un de ces effets sans négliger ni sous-estimer les autres.

Clinique : Modalités du traitement - Indications - Effets secondaires.

Parmi les nombreux travaux cliniques, on peut citer ceux de P.A. Lambert et son équipe, de L. Fouks et ses collaborateurs, de R. Volmat, de R. Pagot, de G. Charriot, de J. Rainaut et Y. Mollo, de Mmes G. Chedru, S. Henne et C. Le Renard. A l'étranger, nous pouvons citer les publications de H. H. Grosser, T. Itil, A. Hurland, C. D. Neal et collaborateurs.

· *Modalités du traitement.*

La plupart des auteurs ont administré de la fluphénazine sous forme orale avant de passer à la forme injectable décanoate, pour tester la sensibilité du patient aux neuroleptiques. Parfois aussi, les malades ont reçu de l'oenanthate de fluphénazine avant le passage au décanoate.

Les doses utiles paraissent être, pour chaque injection, de 1/2 à 2/3 de la dose orale quotidienne, c'est-à-dire les mêmes que pour l'oenanthate.

Par contre, l'espacement des injections a été en moyenne de 3 à 4 semaines, soit une semaine de plus qu'avec l'oenanthate.

Le plus souvent, le décanoate de fluphénazine a été utilisé seul sans association d'autres neuroleptiques.

Enfin, la remarquable tolérance du produit, permet de diminuer les correcteurs. La plupart des auteurs n'ont pas jugé utile d'adjoindre un hypertenseur. Et si beaucoup d'entre eux ont donné systématiquement des anti-parkinsoniens par voie orale, certains ont tenté de ne donner aucun correcteur, ce qui a été très bien supporté par les malades recevant de faibles doses de décanoate de fluphénazine. D'autres ont ajouté aux anti-parkinsoniens oraux, une injection de Ponalide le même jour que l'injection de décanoate.

· *Indications.*

Alors que les indications de l'oenanthate étaient les mêmes que celles du chlorhydrate de fluphénazine, tous les auteurs s'accordent à dire que le décanoate possède une physionomie très différente.

Le décanoate de fluphénazine est *le traitement de choix des psychoses chroniques et des schizophrénies* : la plupart des auteurs lui reconnaissent une action remarquable aussi bien sur les éléments délirants que sur l'apragmatisme et l'autisme. Mais on lui préfère l'oenanthate dans les cas d'agitation importante car il est moins sédatif que le moditen-retard. Les auteurs ont remarqué que le décanoate est beaucoup moins dépresseur et anxiogène que les neuroleptiques incisifs classiques et que l'oenanthate.

Les états mélancoliques et maniaques semblent réagir au décanoate lorsque les thymoanaletiques classiques se sont révélés impuissants. Ceci est possible du fait de l'absence de l'effet dépresseur intense observé avec l'oenanthate.

De plus, l'excellente tolérance du produit a permis d'élargir les indications par rapport à l'oenanthate. Le modécate s'est ainsi trouvé très intéressant, à faible dose, en face :

- des psychopathies ;
- des épisodes psychotiques des déments ;
- des troubles aigus et chroniques des alcooliques.

Il réduit en particulier remarquablement bien les délires de jalousie de ces alcooliques.

· *Troubles secondaires.*

Nous avons déjà vu dans tout ce qui précède le peu d'effets secondaires provoqués par le décanoate de fluphénazine. Nous rappellerons brièvement ce que tous les auteurs ont remarqué :

- l'absence d'effet dépresseur précoce ;
- le peu d'intensité des troubles extra-pyramidaux.

Ceci est capital car le traitement, d'après les divers auteurs, est beaucoup mieux accepté par le malade.

En conclusion, qu'on nous permette de citer L. FOUKS : "anti-psychotique retard et majeur, le décanoate de fluphénazine .... possède les propriétés anti-psychotiques et stimulantes de la fluphénazine, les effets neurologiques réduits de la chlorpromazine, l'effet prolongé de l'oenanthate".

Effets biologiques.

P. Borenstein et ses collaborateurs n'ont enrégistré aucune modification significative des différentes constantes biologiques.

Ceci est particulièrement intéressant car nous savons que, habituellement, les neuroleptiques provoquent des modifications importantes de ces constantes : leucopénie, anémie, thrombopénie, inversion de la formule sanguine, augmentation des phosphatases alcalines, perturbation des transaminases, perturbations de la cytologie urinaire.

Pourtant il faut attendre d'autres travaux sur ce sujet.

Effets électro-encéphalographiques.

Là encore nous n'avons trouvé que les travaux de P. Borenstein et son équipe.

Rappelons que le chlorhydrate de fluphénazine modifie notablement l'EEG : ralentissement du rythme de fond, apparition d'une surcharge lente thêta et même delta, augmentation de la sensibilité à l'hyperpnée provoquée.

Avec le décanoate, rien de tout cela n'apparaît ou les modifications ne sont pas significatives. Dans les cas où le patient avait reçu du chlorhydrate avant de recevoir du décanoate, l'EEG a tendance à se normaliser, l'abondance de l'alpha tend à se rétablir.

Par conséquent, *le décanoate a une action très faible sur l'électrogénèse* contrairement au chlorhydrate de fluphénazine.

De plus, on n'observe pas de périodicité des quelques effets relevés : cela pourrait correspondre à une résorption régulière du médicament.

Retentissements psychologiques et institutionnels.

Les publications à ce sujet intéressent la forme retard elle-même et pas seulement le modécate. Nous pouvons citer les travaux de Mr et Mme G. Ostaptzeff, de A. Abraham et ses collaborateurs, de R. Digo, de H. Barte, de R. Ropert, de Achalle et son équipe, de J. Rainaut.

Tous les auteurs s'accordent à montrer la révolution accomplie par les neuroleptiques retard à trois niveaux :

- *au niveau de la relation soignant-soigné.*

Le soigné accepte le plus souvent favorablement cette forme de médication car elle est sécurisante pour lui-même et pour sa famille au niveau conscient : disparition de l'astreinte des prises triquotidiennes de pilules, assurance de la prise du traitement.

A un niveau inconscient, le malade et sa famille sont satisfaits de la reconnaissance de la maladie par un "acte" thérapeutique qui permet de "dépsychiatriser" la maladie mentale. Mais surtout, l'acceptation du soigné montre la satisfaction d'un désir de dépendance infantile au pouvoir des soignants. Du reste, dans un second temps, le médicament peut être vécu comme un mauvais objet puisque le soigné n'a même plus le droit de ne pas prendre le médicament prescrit.

Il faut noter aussi l'aspect obsessionnel, la ritualisation de la piqûre qui devient "point de repère structurant l'espace temps du malade". A la dialectique proximité-distance établie par le rite correspond la dialectique sécurité-autonomie.

- *au niveau institutionnel du vécu des équipes soignantes.*

Le vécu des équipes soignantes intra-hospitalières devant le neuroleptique-retard est de deux ordres :

· le refus de cette thérapeutique qui dépossède l'infirmier de son pouvoir. Ceci est l'attitude des personnels âgés qui ont été formés dans une optique très "somatique" de leur rôle. De plus, ces infirmiers

mettent en avant le contact soignant-soigné provoqué par la distribution trijournalière des médicaments.

· l'adoption enthousiaste du neuroleptique-retard qui libère l'infirmier pour assurer une thérapeutique relationnelle ; cette attitude est le fait des personnels jeunes, désireux de se former aux techniques relationnelles et psychothérapiques.

- au niveau de l'évolution de l'assistance psychiatrique.

Il est évident que ces thérapeutiques favorisent la mise en place du secteur extra-hospitalier et rendent peu à peu caduques les vieux hôpitaux psychiatriques. Elles n'arrivent pas par hasard à un moment où, dans le monde, les hôpitaux psychiatriques ferment peu à peu alors que les malades sont suivis dans leur milieu familial et socio-professionnel.

CHAPITRE III

L'EXPERIMENTATION

MODALITES de L'EXPERIMENTATION

Le cadre de l'expérimentation.

Notre expérimentation s'est faite dans les secteurs géographiques publics pris en charge par les services de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale, et plus particulièrement par l'Institut Marcel Rivière à La Verrière dans les Yvelines ; ce secteur pris en charge par l'Institut Marcel Rivière est délimité par Saint-Rémy-lès-Chevreuse, Cernay-la-Ville, Saint-Rémy-l'Honoré, Jouars-Pontchartrain, Trappes, Magny-les-Hameaux.

Les services de secteur se composent d'un dispensaire de consultations externes, d'un Hôpital de jour et de 30 lits d'hospitalisation à plein temps, ceci dans l'enceinte de l'Institut Marcel Rivière. A ce dispositif, s'ajoute une équipe de visites à domicile, équipe qui nous permet, entre autres choses, de faire des injections de décanoate au domicile même du malade. De plus, les malades hospitalisés à l'hôpital de jour peuvent bénéficier des ateliers de l'Institut et de groupes de malades organisés au sein même des personnes hospitalisées à plein temps. Ce dispositif très complet permet une continuité de soins idéale : le malade qui passe d'un système de prise en charge à l'autre peut ainsi continuer le groupe thérapeutique commencé ou les activités d'atelier. De plus, les thérapeutes du secteur, en particulier le médecin, les suivent même lors de leur hospitalisation à plein temps dans les pavillons.

Les indications.

Nous les avons décidées en tenant compte d'une part de notre expérience du Moditen Retard, d'autre part de la littérature existante sur le Modécate. C'est ainsi qu'ont prédominé parmi nos indications :

- les psychoses chroniques
  - schizophrénies
  - délires chroniques

- les alcoolismes chroniques
  - simples mais résistants au sevrage
  - ou surtout les psychoses alcooliques.

Bien sûr, nous l'avons également prescrit aux malades qui s'opposaient à tout traitement ou le prenaient irrégulièrement.

Enfin, nous l'avons souvent essayé lorsque le Moditen Retard ou la Pipothiazine Retard avaient donné soit des résultats médiocres, soit des troubles secondaires trop importants (20 cas sur 35).

Nous avons ainsi 40 expérimentations à ce jour. Nous n'exposerons ici que 35 observations car certains dossiers se sont révélés inutilisables : décès intercurrent, disparition du patient de notre consultation, déménagement.

Le maniement du médicament.

Les injections se font intramusculaires dans les muscles fessiers. La tolérance locale est toujours parfaite.

Pour le Moditen Retard, nous faisions systématiquement une injection intramusculaire de Ponalide le même jour et du côté opposé à l'injection de neuroleptique, au moins en début de traitement. Avec le Modécate, nous ne l'avons jamais fait, nous contentant de donner des correcteurs par voie orale : 2 à 3 Artanes 5 par jour en moyenne pour 100 mg par mois de Décanoate.

Souvent, nous avons associé d'autres psychotropes au décanoate de fluphénazine : anti-dépresseurs ou/et neuroleptiques. Les uns ont été rendus nécessaires par la thymie ; les autres sont le plus souvent des neuroleptiques sédatifs, gardés des traitements antérieurs au neuroleptique retard.

Inconstamment, nous avons testé la susceptibilité du patient par le chlorhydrate de fluphénazine avant d'entreprendre les injections de décanoate. Les incidents n'ont été ni plus nombreux, ni plus graves lorsque nous avons négligé cette précaution.

Enfin, 18 de nos patients sur 35 avaient reçu de l'oenanthate avant d'essayer le Décanoate.

Les malades reviennent au jour fixé lors de la dernière injection pour l'injection suivante. Si le malade ne s'est pas présenté au jour fixé, après quelques jours, on envoie souvent les équipes faire une visite à domicile.

Nous avons toujours essayé d'équilibrer les deux variables : dosage du neuroleptique espacement des injections. Ceci étant affaire individuelle, nous avons souvent tâtonné : nous avons ainsi eu des rechutes par une diminution intempestive des doses ou par un espacement trop grand des injections. Le plus souvent nous avons obtenu le rapport dosage/temps utile avec 100 à 125 mg de Décanoate injecté toutes les 3 à 4 semaines.

En ce qui concerne la durée du traitement, nous essayons toujours, au bout d'un certain temps, d'abaisser les posologies et d'augmenter l'intervalle entre chaque injection. Notre recul a été insuffisant pour arrêter volontairement le traitement. Nous avons pourtant des cas où cet arrêt nous a été imposé par des troubles secondaires trop importants et pour lesquels nous n'avons pas observé de rechute : on peut parler alors de guérison. Ces observations nous rendront moins réticents à arrêter spontanément un traitement lorsque nous aurons un recul suffisant pour essayer. Pour le moment, notre recul maximum est de vingt mois.

DETAIL des OBSERVATIONS

- Schizophrénies ..... 14 cas
  - observations n° 1 et 2 : hébéphrénies 2 cas
  - observations n° 3 à 8 : formes autistiques 6 cas
  - observations n° 9 à 14 : formes paranoïdes 6 cas

- Psychoses hallucinatoires chroniques ..... 2 cas
  - observations n° 15 et 16

- Psychoses paranoïaques ..... 5 cas
  - observations n° 17 à 21

- Paraphrénie fantastique ..... 1 cas
  - observation n° 22

- Psychose puerpérale ..... 1 cas
  - observation n° 23

- Bouffées délirantes ..... 3 cas
  - observations n° 24 à 26

- Hypocondries ..... 3 cas
  - observations n° 27 à 29

- Alcoolismes chroniques ..... 6 cas
  - observations n° 30 à 32 : forme simple 3 cas
  - observations n° 33 à 35 : psychose alcoolique 3 cas

OBSERVATION N° 1 Hébéphrénie

Melle B... Christina
32 ans. Célibataire. Sans profession.

Il s'agit ici d'une psychose infantile qui a débuté vers l'âge de 6 ans, lors du divorce des parents. Depuis cette époque, la malade a vécu entre sa mère et son beau-père et a subi de nombreuses hospitalisations en cliniques privées. Lors de son arrivée à l'hôpital de jour, en juillet 1968 elle présente une symptomatologie très riche avec une discordance évidente et un délire exprimé. Elle présente un automatisme mental et un syndrome d'influence "hier ce médecin m'a aidée à faire ma traduction d'anglais ; il m'envoyait des mots", "j'ai l'impression que mes mains sont les mains de ma mère. Ma mère est au bout de mes doigts et m'empêche d'agir". Bien sûr, on note aussi : apragmatisme, barrages, troubles du cours de la pensée, raideur, Echolalie, rires immotivés.

L'état de Melle B... ne s'améliore pas et on doit l'hospitaliser six mois en 1969 avant de la remettre à l'hôpital de jour. Un essai de 3 mois avec 150 mg par mois de Moditen Retard ne l'améliore pas, pas plus qu'un essai avec la pipothiazine Retard ; elle est améliorée, lors d'une hospitalisation avec la Terfluzine, mais rechute dès le passage à l'hôpital de jour.

En juillet 1972, on tente de lui injecter 200 mg de Modecate par mois. Melle B... supporte fort bien ces doses sans effet secondaire. Surtout, elle évolue depuis très favorablement : moins d'éclat du regard, contact beaucoup plus chaleureux, retour dans le réel, tenue vestimentaire maintenant correcte, petites activités ménagères à l'hôpital de jour (thé, vaisselle, etc...)

Cette observation est remarquable car cette malade, qui restait égale à elle-même depuis des années malgré tous les traitements possibles y compris d'autre neuroleptiques retard, commence à sortir de son autisme et, en quatre mois, on a déjà pu observer de très nets progrès.

OBSERVATION N° 2 Hébéphrénie

Mme R... Michèle
22 ans. Mariée. Vendeuse-Retoucheuse.

Lors de sa première hospitalisation en septembre 1968, Mme R..., qui n'est pas encore mariée, présente un contact très pauvre, une réticence et un mutisme invincibles. Puis, durant l'hospitalisation, elle extériorise un délire avec prise de la pensée et idées de persécution, puis elle

présente un épisode de dépersonnalisation avec transformation de l'ambiance. Mme R... reste hospitalisée une année durant laquelle elle profite de toutes les resources institutionnelles et elle sort très améliorée, bien que toujours persuadée que les gens lui veulent du mal.

En janvier 1971, Mme R... est réhospitalisée car elle présente des idées obsédantes avec angoisse de mort, anxiété intense et risque suicidaire important, auxquelles s'ajoute un sentiment de dépersonnalisation. Elle est très améliorée par la pipothiazine retard et en août 1971, elle se marie avec un malade de l'Institut.

Cependant, elle a encore peur de mourir en voiture, elle est insomniaque, boulimique et devient obèse ; elle présente une aménorrhée et une galactorrhée à partir de septembre 1971.

En février 1972, devant les troubles précédents auxquels s'ajoutent des "picotements dans les yeux" et une fibrillation des paupières supérieures, nous prescrivons 100 mg de modecate, tous les 28 jours. L'amélioration se poursuit alors sur le plan psychiatrique, bien que Mme R... soit encore vierge après 15 mois de mariage : elle n'a plus peur de mourir, elle dort bien, sa thymie et son contact sont parfaitement normaux, l'obésité à diminué. Mais devant la persistance de l'aménorrhée et de la galactorrhée, on doit interrompre le traitement en juin 1972.

Il est intéressant dans ce cas de constater que le Modecate a pu parfaire l'amélioration obtenue par un autre neuroleptique retard. Mais il est dommage d'avoir dû interrompre le traitement pour des troubles secondaires qui n'avaient pas été provoqués par le Modecate.

OBSERVATION N° 3 Schizophrénie

Mme G... Thérèse
36 ans. Mariée. 5 enfants.

Lors de sa première hospitalisation en février 1972, Mme G... présente un mutisme invincible avec des attitudes d'écoute, un parasitisme mimique, des attitudes maniérées, des rires immotivés. Les troubles ont débuté 6 ans auparavant et depuis, elle reste enfermée dans sa chambre, ne parle pas, grignote en dehors des repas. Les enfants sont élevés par sa belle-mère qui vit dans le foyer des G...

Un traitement neuroleptique oral l'améliore et elle passe à l'hôpital de jour au bout d'un mois. Mais très vite, le retour de la symptomatologie précédente associée à des attitudes agressives et à une anxiété importante nous impose la réhospitalisation en PV en avril 1972.

On prescrit alors 100 mg de décanoate de fluphénazine toutes les 2 semaines puis toutes les 4 semaines devant l'apparition de signes extrapyramidaux majeurs : faciès figé, impatiences, roue dentée des 2 poignets et des 2 coudes, tremblement généralisé de tout le corps et tremblement fin des extrémités. Ces troubles ont disparu depuis par réajustement du traitement à 75 mg tous les mois.

Actuellement, elle est très améliorée. Elle est mobilisée et participe à des activités institutionnelles telles qu'un groupe de cuisine. Le problème reste celui de la réintégration familiale car la famille s'est organisée sans elle depuis de nombreuses années et la fille aînée a pris le rôle de la maîtresse de maison. Nous agissons en ce sens auprès de la famille, très désorientée par l'amélioration de Mme G...

Nous voyons donc ici un cas remarquable par le fait qu'on a pu améliorer une vieille schizophrène enkystée dans son autisme depuis de longues années, à tel point qu'elle participe maintenant volontiers à quelques activités ménagères chez elle et à l'hôpital de jour.

OBSERVATION N° 4 Schizophrénie simple

Mme M... Annie
28 ans. Mariée. 3 enfants.

Mme M... nous a été adressée par l'Hôpital Psychiatrique de Rennes où elle a été hospitalisée de janvier à mars 1972. Cette patiente habitant TRAPPES, est effectivement de notre secteur et a été hospitalisée accidentellement à Rennes pour "état psychotique interprétatif et hallucinatoire". Dans ses antécédents, on a la notion de plusieurs hospitalisations sans pouvoir en préciser la cause.

Lorsqu'elle arrive à notre consultation externe, elle présente un tableau schizophrénique classique avec parasitisme mimique, nombreux rires immotivés, maniérisme, troubles du cours de la pensée, apragmatisme mais sans délire exprimé. La tolérance du milieu familial nous permet de la suivre en consultations sans hospitalisation même à temps partiel. A Rennes, elle avait reçu 2 injections de 50 mg de Modecate à un mois d'intervalle. Nous décidons d'augmenter la posologie à 75 mg toutes les 3 semaines, doses que Mme M... supporte très bien sans aucun trouble secondaire.

Six mois après, Mme M... va bien, le contact est normal et elle s'occupe fort bien de son ménage et de ses trois enfants.

Voici une rémission remarquable chez une malade qui a été mise au Modecate sans passage par le Moditen Oral. Il nous a suffit d'adapter les posologies pour obtenir une guérison symptomatique parfaite.

OBSERVATION N° 5 Schizophrénie simple

Mme H... Pierette
35 ans. Mariée. 1 fils. Sténo-dactylo Ponts et Chaussées.

Mme H... est hospitalisée à l'Institut Marcel Rivière en 1966 pour état dépressif atypique avec idées suicidaires qui a commencé à la suite d'un accouchement difficile un an auparavant et du déménagement dans une cité-dortoir. Durant l'entretien, elle paraît figée, avec un contact très lointain, des mimiques inadaptées et mussitation. On apprend de plus qu'elle est apragmatique et qu'elle présente de nombreuses phobies : cancérophobie, phobies d'impulsion.

Cet état dépressif ne cède qu'aux neuroleptiques. Mais, le mari, personnage assez niais, arrête ou diminue le traitement dès que sa femme s'améliore. A chaque arrêt du traitement, Mme H... présente de nouveau une symptomatologie dépressive et autistique.

En mars 1971, elle doit être réhospitalisée à la suite d'un nouvel arrêt du traitement qui a fait apparaître, outre l'état dépressif, des thèmes d'impuissance et de prise de la pensée. 200 mg par jour de chlorydrate de fluphénazine l'améliore beaucoup et elle sort de l'hôpital avec 100 mg de décanoate tous les 28 jours : elle se trouve beaucoup plus vivante qu' avec le Moditen Oral, plus présente et le mari la trouve très améliorée.

Par la suite on diminue les doses à 75 mg puis 50 mg tous les 28 jours. Mme H... a repris son travail depuis janvier 1972 et l'a gardé très régulièrement jusqu'à maintenant. Elle s'occupe normalement de sa maison, sa thymie est satisfaisante. Elle avait 3 artanes 5 par jour, la suppression d'un, puis de deux artanes n'a pas fait apparaître de troubles secondaires. A noter simplement une aménorrhée persistante.

Voici un cas de cédation symptomatique durable avec réinsertion socio-professionnelle et familiale parfaite chez une patiente qui rechutait régulièrement par arrêt des traitements oraux.

OBSERVATION N° 6 Schizophrénie simple

Mr D... Pierre
48 ans. Marié. 1 fils. Aide de Laboratoire d'une IUT.

Mr D... est vu à notre consultation externe pour la première fois en avril 1969, pour un état dépressif atypique avec asthénie, hypersomnie, fatigabilité, phobies, auquel s'ajoutent des ratiocinations mornes, une recherche de la solitude et une impuissance sexuelle. Il a eu une première dépression en 1960 et a été hospitalisé à plusieurs reprises depuis.

Mr D... est suivi ainsi à notre consultation avec des hauts et des bas jusqu'en mai 1971, période où l'aggravation de son état nous fait proposer une hospitalisation : il est anxieux, anorexique, l'asthénie a augmenté. De plus "on me regarde bizarrement dans la rue... quand les gens parlent c'est à mon sujet... ils disent : regarde moi celui-là qui passe". Il est rapidement amélioré par 200 mg de Moditen Oral et lors de sa sortie en juin 1971, on le met à 100 mg de déca. oate de fluphénazine toutes les 3 semaines.

Mr D... supporte très bien le Modecate sans aucun trouble secondaire et trouve qu'il est moins asthénique qu'avec le Moditen Oral. Il reprend son travail fin juin 1971. A part quelques difficultés de mise en route le matin, il va bien et travaille régulièrement. A noter pourtant qu'il se sent moins bien vers le 18e jour après l'injection. En août, on diminue les posologies à 75 mg toutes les 3 semaines car il a des difficultés à se concentrer dans son travail. En novembre 1971, Mr D... vient pour la première fois à la consultation seul au volant de sa voiture. Persistent une certaine lenteur et une certaine asthénie, mais il travaille toujours régulièrement.

Voici donc encore un cas de réinsertion socio-professionnelle et familiale satisfaisante et durable.

OBSERVATION N° 7 Schizophrénie simple

Mr P... Pierre
37 ans. 3 enfants. Ingénieur électronicien.

Lorsque Mr P... est hospitalisé à l'Institut en février 1971, il présente une symptomatologie qui évoque aussitôt le diagnostic : faciès figé, contact difficile, stéréotypies gestuelles, troubles du cours de la

pensée avec barrages et flou de la pensée, phrases non terminées, réponses à côté. Il est totalement apragmatique. IL a eu un syndrome d'influence duquel persiste un rationalisme morbide pour expliquer la prise de la pensée "Il y a actuellement des moyens modernes pour cela". Dans ses antécédents on note la réforme du service militaire pour "état dépressif sévère" soigné par 60 comas insuliniques. Après avoir gardé 5 ans le même poste, il est licencié. Depuis il a été licencié de nombreuses fois. Le plus souvent, il ne prend pas le traitement prescrit.

Devant ce tableau où l'autisme prédomine, on prescrit la pipothiazine retard qui permet à Mr P... de reprendre son travail.

Mais en août 1971, l'état de Mr P... s'aggrave de nouveau et réapparaît toute la symptomatologie antérieure. Son seul projet professionnel est de travailler dans le café-tabac de sa femme. On essaye alors 150 mg de Modecate tous les mois.

Six mois après, Mr P... n'est guère amélioré : l'apragmatisme persiste. Il est "coincé" entra sa femme et sa mère qui le traitent de paresseux. Il vit dans un monde déreél mais a conscience de son décalage par rapport au réel, ce qui provoque angoisse et tristesse. La possibilité d'un suicide réussi n'est pas à écarter. Devant ce tableau, on arrête le Modecate.

Nous nous trouvons, dans ce cas, devant un échec du décanoate. Ceci peut venir du fait qu'il s'agit d'une schizophrénie qui évolue à bas bruit depuis de longues années et qui s'est enkystée dans un délire très autistique ne nous permettant pas d'intervenir. L'hostilité de la famille lui interdit, par ailleurs, toute amélioration.

OBSERVATION N° 8 Schizophrénie

Melle V... Françoise
45 ans. Célibataire. Employée de bibliothèque.

Lors de sa première hospitalisation à la Verrière, Melle V... se présentait comme une schizophrène au long passé psychiatrique, à l'aspect asilaire. Sa symptomatologie, pauvre et stéréotypée, consistait en plaintes hypochondriaques et en idées suicidaires.

La malade est considérablement améliorée par l'oenanthate de fluphénazine prescrit lors de sa 2e hospitalisation à la dose de 100 mg par mois. Elle reprend alors son travail à plein temps mais il persiste encore un contact assez pauvre et une certaine lenteur ainsi que des jérémiades stéréotypées. De plus, elle présente quelques "vertiges".

C'est alors qu'on passe au décanoate de fluphénazine à la dose de 100 mg puis de 75 mg tous les 28 jours. Depuis un an, elle travaille régulièrement. Les plaintes stéréotypées ont totalement disparu et le contact est maintenant presque normal.

Notons depuis la 1ère prescription de Modecate, des "crises" atypiques avec chute et amnésie consécutive. Ces "crises", qui ont posé le problème de la comitialité, ont disparu sous Gardénal.

Nous voyons donc le cas d'une rémission complète de la maladie avec le décanoate alors que l'oenanthate avait amélioré considérablement la malade sans faire céder tous les symptômes ; de plus, avec le Moditen Retard, elle n'avait pu reprendre son travail qu'à mi-temps alors qu'elle travaille maintenant à plein temps.

OBSERVATION N° 9 Schizophrénie paranoïde

Mme P... Simone
38 ans. Veuve. 3 enfants.

Mme P... présente une schizophrénie ancienne très bien stabilisée avec une bonne insertion socio-familiale, mais des moments féconds. Elle est suivie en consultations externes depuis 1967 et hospitalisée à l'Institut pendant ses moments féconds.

Les épisodes aigus montrent un syndrome d'influence avec phénomènes xénopathiques, idées de persécution et hallucinations : "j'entends des voix me dicter ce que je dois faire. D'autres me disent : tu créveras, tu es enceinte ; ça vient de dessous le lit, d'une voisine d'Eure et Loir".

En janvier 1970, on prescrit 75 mg de Moditen Retard tous les 15 jours. Les moments féconds diminuent. Elle présente simplement de temps en temps "des crises de nerfs après les enfants, je leur ai lancé des cailloux, ils pleuraient et j'étais retournée". Elle est cependant un peu dépressive avec divers petits troubles à type d'akathisie.

En septembre 1971, on la met donc à 75 mg de Modecate tous les 28 jours. Non prévenue, elle nous dit "ça me calme moins. Avec l'autre, je restais 3-4 jours les jambes et les bras à plat, sans pouvoir écrire, celui-ci est moins fort".

Depuis un an, elle va bien. Elle n'a plus présenté d'épisodes délirants, ni de "crises de nerfs" ceci malgrè la mort de son père au cours de cette année. Elle mène une vie familiale tout à fait normale. A noter simplement quelques petits tremblements, quelques impatiences, et de la sialorrhée car elle oublie souvent de prendre son Artane.

Le Modecate a donc pu améliorer la qualité de la stabilisation de cette grande schizophrène en supprimant les moments féconds.

OBSERVATION N° 10 Schizophrénie paranoïde

Mr R... Jean-Paul
31 ans. Marié. 1 fille. Commis boucher chez ses parents.

Lors de son arrivée à l'Institut en 1967, Mr R... se présente comme un grand schizophrène paranoïde avec troubles du cours de la pensée et du schéma corporel, autisme, délire paranoïde. Il vient de l'hôpital de Versailles où il a présenté une grande crise excito-motrice. Dans son histoire, on retrouve la notion de crises catatoniques et de crises mystiques.

Dans un premier temps, il est amélioré par Largactil et Halopéridol, mais le délire reprend à la suite d'une diminution du traitement. On décide alors, en Juillet 1968, de le mettre au Moditen Retard à la dose de 100 mg toutes les trois semaines et de le sortir en hôpital de jour. Le délire disparaît mais persiste un apragmatisme important. On arrête l'oenanthate, il continue à s'aggraver. Après sismothérapie, on reprend le traitement à l'oenanthate. Après un séjour en hôpital de jour, Mr. R... reprend son travail avec 150 mg de Moditen Retard tous les 21 jours. Une tentative de diminution du traitement a fait réapparaître des idées délirantes, mais ces idées cèdent devant la reprise des posologies antérieures.

Cependant, en novembre 1971, Mr. R... vient nous demander de le réhospitaliser car il ne se sent pas bien : il est anxieux, tendu, énervé, a l'impression que les gens lui en veulent, mais pense que c'est purement psychique. On accède à son désir et il reste hospitalisé un mois. A sa sortie, on le met à 150 mg de Modecate toutes les 3 semaines. Il reprend son travail à mi-temps mais devient boulimique et reste très apragmatique. Ses rapports sexuels, rares, sont difficultueux ; il ressent parfois l'envie de cogner sur n'importe quoi. En Mars 1972, il demande à nouveau son hospitalisation. Il se sent très énervé, il est agressif et anxieux. Il fugue durant l'hospitalisation. Devant le peu d'amélioration de son état on arrête le décanoate de fluphénazine et on décide d'essayer la pipothiazine retard.

Nous sommes ici en présence d'un échec du décanoate mais il s'agissait d'un malade très difficile. Tous les traitements essayés n'ont pu qu'obtenir une amélioration provisoire. Le Modecate, qui venait après tous les autres n'a pu faire mieux.

OBSERVATION N° 11 Schizophrénie paranoïde

Mme H... Solange
30 ans. Mariée. Une fille. Cableuse en usine.

Hospitalisée chez nous en 1968, puis au bout d'un mois, suivie en hôpital de jour, Mme H ... présente une symptomatologie atypique à type de dépression avec phobies diverses sur un fond schizothyme. La maladie a débuté en 1962, lors du décès de la grand-mère. Le diagnostic reste longtemps incertain.

La pauvreté du contact nous fait pourtant craindre une évolution psychotique. Notre impression se renforce lors d'une grossesse mal supportée, terminée par un avortement thérapeutique.

En mai 1971, Mme H... fait une expérience délirante primaire très riche. Elle présente un syndrome d'influence et un automatisme mental : prise et écho de la pensée, des actes, de la lecture ; sentiment d'étrangeté de l'ambiance, hallucinations psychiques. La parole est rare, le faciès figé, le contact difficile sans activité gestuelle. Elle est améliorée de façon spectaculaire par une injection de 100 mg de Modecate qui l'on renouvellera toutes les trois semaines. Un mois après, on observe une disparition totale de tous les éléments délirants sans aucun trouble secondaire. Un essai de diminution des posologies a fait réapparaître le délire qui a cessé dès la reprise des posologies antérieures.

Maintenant, cette patiente a repris son travail, elle suit normalement le rythme de la chaîne et mène une vie familiale normale. Elle va très bien mais on ne peut pas diminuer le traitement.

L'intérêt de cette observation est de montrer que la cédation des symptômes, aussi parfaite soit-elle, n'est pas une guérison puisque dès diminution des posologies, les symptômes réapparaissent.

OBSERVATION N° 12 Schizophrénie paranoïde

Mr. J... Serge
32 ans. Célibataire. Etudiant en Médecine.

Ce grand schizophrène est suivi depuis l'âge de 20 ans avec de multiples hospitalisations. Arrivé à la Verrière en 1965, il a été hospitalisé à 6 reprises depuis cette époque.

Lors de sa première hospitalisation à l'IMR, il présente une symptomatologie très riche : délire polymorphe non systématisé à thèmes mystiques, de persécution et de grandeur avec hallucinationspolysensorielles, automatisme mental, intuitions délirantes, impression de transformation de l'ambiance et du corps : "Le monde me semble changé. Les routes sont changées... J'ai l'impression que les policiers voulaient du mal de moi... Le Seigneur m'inspire par transmission de pensée, il me donne les stigmates, je vois la Vierge... J'ai une mission : conduire un peuple, je ne sais pas lequel". A ce délire s'ajoutent la négligence vestimentaire, la pauvreté du contact, la monotonie de la voix sans nuance et sans éclat, l'apragmatisme total. Serge est alors traité par cure de Sakel, puis neuroleptiques oraux.

En 1967, on fait céder une réapparition du délire par le chlory-

drate de fluphénazine à la dose de 150 mg par jour. Mais la mère, opposée au traitement neuroleptique, arrête le Moditen et on doit pratiquer en 196[illegible] une série d'électrochocs car Mr. J... présente un tableau de schizophrénie catatonique : mutisme-négativisme, catalepsie, refus d'aliments. Il est amélioré et on décide, pour pallier à l'attitude de la mère, de le mettre à l'oenanthate de fluphénazine à la dose de 150 mg toutes les trois semaines. Mr. J... peut alors vivre chez lui où il retrouve une certaine activité mais reste encore très distant, très autistique. Nous pensons qu'il va aussi bien que puisse aller un tel malade.

Pourtant, insatisfaits de la qualité du résultat, nous décidons en mars 1971, de prescrire 100 mg de Modecate par mois. Mr. J... devient plus vivant, se trouve lui-même beaucoup mieux. Signe particulierement encourageant, il recommence de jouer du piano, instrument auquel il excellait avant le début de sa maladie et dont il n'avait plus joué depuis.

Le Modecate a donc permis une intégration familiale convenable pour un malade qui va d'hôpital en hôpital depuis l'âge de 20 ans. De plus, on peut espérer que l'amélioration continuera puisque Mr. J... semble un peu mieux à chaque consultation.

OBSERVATION N° 13 Schizophrénie paranoïde

Melle D... Sonia
33 ans. Célibataire. Secrétaire.

Sonia entre à l'Institut en 1969 avec un délire paranoïde qui évolue depuis plus de 10 ans. Elle présente un triple automatisme mental, des hallucinations coenesthésiques et de nombreux thèmes sexuels. Lors de cette 1ère hospitalisation, le Moditen Retard, à la dose de 75 mg tous les 15 jours, l'améliore considérablement. Mais le traitement est interrompu à la demande de la famille et on doit réhospitaliser Melle D... en juillet 1970. On reprend alors le Moditen Retard à la dose de 150 mg tous les 15 jours, puis toutes les 3 semaines. La malade passe rapidement en hôpital de jour.

Cependant, elle présente encore des idées déréelles sinon délirantes ; on la suit dans la rue. Elle a une barre dans la tête, elle est triste, elle a des angoisses, elle a peur de marcher seule dans la rue.

En septembre 1971, on lui injecte du Modecate à la dose de 100 mg toutes les 3 semaines. Elle sort de l'hôpital de jour pour revenir chez ses parents.

Actuellement, ses recherches de travail ont échoué du fait d'une tuberculose ancienne qui a laissé une image pulmonaire suspecte. Mais, avec 50 mg de Modecate par mois, elle se s'est jamais sentie aussi bien et le

dit. Elle se montre très active chez elle, aidant beaucoup sa mère aux travaux ménagers. Elle remarque elle-même une "disparition des idées ; c'est comme auparavant". On peut donc parler à son sujet de "guérison".

Remarquons toutefois, une petite asthénie d'origine médicamenteuse. A noter également, les 1ers mois du traitement au décanoate, quelques angoisses, des tremblements digitaux et des membres inférieurs, quelques difficultés à l'endormissement. Maintenant tout ceci a disparu.

OBSERVATION N° 14 Schizophrénie paranoïde

Mme D... Suzanne
42 ans. Mariée. 1 fille de 16 ans. Sténo-dactylo.

Mme D... arrive à l'Institut Marcel Rivière en 1968, avec un long passé psychiatrique. Elle a bénéficié de tous les traitements (cure de Sakel, électrochocs, neuroleptiques) sans succès, car elle cesse toute médication dès sa sortie de l'hôpital. A son arrivée, elle présente un triple automatisme mental et des troubles de dépersonnalisation très intenses "ses hanches changent de forme ; elle se réveille avec le cerveau de son mari ; ses genoux gonflent et dégonflent ; il y a une machine au-dessus de la chambre qui capte ses pensées, etc...".

Cette patiente est améliorée par le Moditen Retard à la dose de 150 mg tous les 15 jours. Au bout de 9 mois, elle est prise en charge à l'hôpital de jour, puis quelque temps après, trouve du travail. Cependant persistent un maniérisme important et de temps en temps quelques "voix". Elle perd son travail en 1970 et s'inscrit au chômage. Depuis cette époque elle est très somnolente.

On prescrit alors du Modecate à la dose de 125 mg, puis 100 mg, puis 75 mg tous les 28 jours, ceci en octobre 1971. Elle dit elle-même préférer le Modecate car elle a moins de troubles secondaires, elle est moins asthénique et elle se sent mieux : "je n'ai plus entendu de voix". Mme D... garde maintenant un bébé et fait des ménages. Toute symptomatologie a disparu et elle critique fort bien son ancien délire.

Notons que nous avons pu baisser les posologies de Modecate sans dommage alors qu'un essai identique avec le Moditen Retard avait montré une reprise immédiate du syndrome d'automatisme mental. De plus, on peut remarquer que cette malade, qui rechutait par arrêt des neuroleptiques, va bien maintenant depuis plus d'un an. Enfin, elle a noté elle-même une différence entre les deux neuroleptiques retard alors qu'elle n'était pas prévenue du changement de traitement.

OBSERVATION N° 15 Psychose hallucinatoire chronique

Mr. R... Robert
38 ans. Marié. 3 enfants. Agent de l'E.D.F.

Lorsqu'il est vu pour la première fois à notre consultation en octobre 1971, Mr. R... a déjà un long passé psychiatrique à base d'épisodes d'excitation atypique avec troubles graves du comportement.

Cette fois, il présente un syndrome d'influence avec impression d'être suivi en voiture, voix qui le critiquent. Il n'y a pas d'automatisme mental, mais on note des hallucinations auditives : sifflements, sons de cloches dans les oreilles. Tout ceci depuis 2 mois.

Tout cela cède en 8 jours avec 200 mg par jour de Moditen oral. On ne note pas d'anxiété. On prescrit alors immédiatement du Modecate à la dose de 150 mg tous les 21 jours.

Le 1er mois qui suit l'injection, le syndrome d'influence comme les hallucinations ont totalement disparu et Mr. R... reprend son travail. A noter quelques impatiences qui débutent quelques jours après l'injection et augmentent progressivement et une thymie dépressive.

En septembre 1972, Mr. R... va parfaitement bien. Il travaille régulièrement. L'akathisie a totalement disparu et la thymie est normale. C'est la dernière fois que nous voyons Mr. R... car il déménage à Chateauroux.

Ici encore, nous observons une rémission complète et durable de la symptomatologie. Il est très intéressant d'avoir pu stopper ainsi l'évolution d'une psychose chronique et de l'avoir "guérie" symptomatiquement

OBSERVATION N° 16 Psychose hallucinatoire chronique

Mme C... Joséphine
55 ans. Mariée. 1 fille.

Lorsqu'elle entre dans le service en mai 1968, Mme C... présente une riche symptomatologie avec triple automatisme mental, hallucinations visuelles, auditives et coenesthésiques, idées délirantes à thème de persécution et interprétatif : a l'impression qu'on parle d'elle à la télévision et à la radio, elle a un rôle à jouer en politique, etc... Les événements de 1968 jouent, du reste, le rôle de facteur déclenchant. Dans ses antécédents, on note un épisode semblable 5 ans avant, au moment de sa ménopause et une évolution à bas bruit depuis.

Elle est améliorée par le chlorhydrate de fluphénazine et lorsqu'elle passe à l'hôpital de jour, on la met à l'oenanthate à la dose de 100 mg toutes les 3 semaines, en août 1968. Trois mois après elle peut sortir. Elle ne présente plus de syndrome d'influence et pendant un an, elle va parfaitement bien sur le plan psychiatrique. Cependant, elle souffre de troubles de la mémoire de fixation et de tremblements fins des extrémités.

On décide alors de prescrire du décanoate à la dose de 75 mg par mois, puis de 50 mg.

Depuis dix mois qu'elle reçoit du Modecate, les troubles secondaires ont disparu hormis quelques impatiences dans les jambes le jour de l'injection. Mme C... vit normalement chez elle, la guérison symptomatique obtenue par le Moditen Retard, s'est maintenue. Enfin cette patiente ne présente plus l'asthénie et la petite dépression consécutive aux injections de Moditen Retard.

Nous voyons donc ici, une rémission symptomatique totale maintenue par le Modecate, sans les troubles secondaires provoqués par le Moditen Retard.

OBSERVATION N° 17 Psychose paranoïaque

Mr L... Lucien
40 ans. Marié. 9 enfants. Gardien.

Mr L... est hospitalisé en PO en janvier 1972 car il avait tiré sur son fils de 19 ans qui le frappait et il l'avait blessé, 14 mois auparavant. Il ne comprend pas son hospitalisation car il estime qu'il aurait dû aller en prison. Il a été jugé irresponsable du fait d'une artériosclérose cérébrale et d'un intoxication éthylique.

A son entrée, Mr L... ne présente plus de troubles du jugement, ni du comportement, il est calme, tous les signes d'intoxication alcoolique ont disparu. Mais il n'y a aucune critique de son acte impulsif, il se montre persécuté, très agressif verbalement et il présente une haine véritable envers son fils : "on est débarrassé de lui maintenant qu'il est parti faire un stage chez les militaires". Tout cela s'atténue avec 200 mg de Moditen oral.

Il sort en mai 1972 avec 125 mg de Modecate toutes les 3 semaines et vient une fois par semaine à l'hôpital de jour. Depuis il a repris son travail et mène dans sa famille une vie normale. Il est totalement sevré. En octobre, on baisse son traitement à 75 mg toutes les 3 semaines.

Voici donc un patient, personnalité paranoïaque dangereuse pour les autres, qui a pu reprendre une vie normale au bout de quelques mois alors qu'il était hospitalisé en PO. L'amélioration spectaculaire obtenue par le chlorydrate de fluphénazine a été maintenue par le décanoate sans le moindre trouble secondaire.

OBSERVATION N° 18 Psychose paranoïaque

Mr P... Emile
67 ans. Célibataire. Cultivateur retraité.

Mr P... est une personnalité paranoïaque et a été hospitalisé en PO durant 7 ans à l'hôpital psychiatrique de Clermont de l'Oise (de 1961 à 1968).

Il nous est amené par la police pour une hospitalisation en PO fin décembre 1971 avec un certificat ainsi libellé : "troubles graves du comportement de type paranoïaque, agressivité, menaces de mort, coups sur les policiers". Effectivement, il nous parait très sthénique, sans délire mais sans critique de son comportement. En fait, son agitation actuelle semble surtout réactionnelle aux entraves que lui ont posées les gendarmes et à sa situation actuelle "entre deux flics".

Par la suite on apprend que ces troubles du comportement sont fréquents, accompagnés de colères clastiques. Il ne supporte aucune contrariété. Il montre une grande agressivité latente entre les colères.

Deux mois après son entrée, il est mis au Modecate à la dose de 100 mg tous les 28 jors. Dans un premier temps, il a été pris en charge à l'hôpital de jour, tous les jours d'abord, puis quelques jours par semaine.

Actuellement il vit chez lui où il bricole et jardine. Il ne vient qu'une fois par semaine à l'hopital de jour et vaque normalement à ses activités ménagères.

Il est remarquable de voir cet homme, qui avait passé 7 ans dans un asile et qui avait été hospitalisé en PO à l'Institut, vivre maintenant normalement chez lui avec une intégration sociale parfaite.

OBSERVATION N° 19 Psychose paranoïaque

Mr M... Youcef
57 ans. Algérien. Marié. 6 enfants. Sous-brigadier de police.

Mr M... est hospitalisé par son commissaire de police en juillet 1967 à la suite de réactions caractérielles et violentes à l'égard de son épouse. Il présente une psychose passionnelle et interprétative : un délire de jalousie en secteur centré sur sa femme et avec pour rival et persécuteur le commissaire : "Ma femme est protégée par le commissaire... un agneau ne peut rien contre un lion... le commissaire, c'est le lion... il m'en veut... ma femme m'a drogué pour m'ensorceler... elle m'a fait attaquer par des algériens". Notons un appoint éthylique à la bière.

On prescrit alors du Moditen par voie orale qui fait disparaître le délire sans critique de ce délire. Lors de son passage en hôpital de jour, nous prescrivons 100 mg, puis 150 mg de Moditen Retard toutes les 3 semaines. Cela lui permet de reprendre un travail mais on ne lui confie plus que le ménage des bureaux du commissariat. Il est sevré. Sa sthénie revendicatrice a fait place à une apathie importante. On ne note plus aucun élèment délirant.

En mars 1972, on passe Mr M... au Modecate à la dose de 100 mg par mois. Le sevrage alcoolique persiste ainsi que l'amélioration des tendances paranoïaques. Il va bien, se trouve moins apathique, l'asthénie a notablement diminué. Il mène une vie familiale normale et une vie professionnelle acceptable. A noter, un épisode de "malaises" en août 1972, épisode non éclairci.

L'intérêt du Modecate par rapport au Moditen Retard dans cette observation est une diminuation notable de l'asthénie pour un même effet thérapeutique avec des doses quotidiennes moindres.

OBSERVATION N° 20 Psychose paranoïaque

Mr N... Gérard
43 ans. Marié. 7 filles. Agent de maîtrise E.D.F.

Lorsqu'il est hospitalisé, on se trouve devant un homme pourvu d'une moustache monstrueuse. Mr N... est un grand paranoïaque qui a déjà subi 5 hospitalisations dont deux en PO. Il présente un délire de persécution dirigé sur sa femme qui le trompe abondamment (c'est une perverse mythomane et nymphomane). On note des élèments passionnels et revendiquants ainsi qu'une certaine conscience de la nature pathologique de son comportement : "je suis incapable d'arrondir les angles... toujours en bagarre avec mes supérieurs... je suis d'un entêtement stupide mais c'est comme cela".

Mr N... refuse systématiquement toute thérapeutique lors de son hospitalisation en mai 1969. Peu à peu, avec une infinie patience, on parvient en octobre 1970 à lui faire accepter des injections de 100 mg d'oenanthate de fluphénazine tous les 21 jours. L'amélioration est spectaculaire : il perd sa sthénie revendicative, il entend ce qu'on lui dit, sa rigidité paranoïaque a disparu. En juin 1971, il reprend son travail à mi-temps puis à plein temps. Mais il présente une akathisie très importante.

On décide donc de prescrire du Modecate à la dose de 75 mg tous les 28 jours à partir de juillet 1971. L'amélioration se maintient mais les troubles secondaires augmentent : troubles de l'accomodation, grincements de dents, sueurs, tremblements, impatiences insupportables : "je tourne en rond, chez moi. Au travail, je piétine". On est donc obligé d'arrêter le traitement en septembre 1971. Depuis, les troubles secondaires ont cessé. L'amélioration a été maintenue par un traitement neuroleptique oral.

Nous sommes donc en présence, dans ce cas, d'un arrêt du traitement en raison de troubles secondaires incompatibles avec une vie sociale normale.

OBSERVATION N° 21 Psychose paranoïaque

Mme B... Gisèle
52 ans. Mariée. 1 enfant. Comptable S.N.C.F.

Mme B... fréquente notre consultation externe depuis 1967. C'est une paranoïaque qui présente un délire de persécution dirigé sur son travail : "je n'ai plus confiance en qui que ce soit... mes collègues tissent autour de moi une toile de persécution... je déteste le médecin de la S.N.C.F." etc... Elle envoie des lettres anonymes, dépose des plaintes, s'enferme pendant des heures après la fermeture des bureaux, cache des dossiers.

On l'hospitalise à l'Institut en janvier 1971 à l'occasion d'un état dépressif réactionnel à la situation familiale : un mari débile et un fils de 17 ans délinquant. Elle est mise rapidement à l'oenanthate de fluphénazine à la dose de 150 mg tous les 15 jours, puis 100 mg, puis de 75 mg toutes les trois semaines. L'amélioration est rapide mais sans critiques du délire.

Cependant, en juin 1971, elle est mise à la retraite par la S.N.C.F. et l'accepte très mal. Elle accuse les gens de "faire des choses derrière son dos" "ce sont des cochons, des salauds" "avec mon chef de service, il y a eu des prises de bec mais je travaillais bien". De plus elle est un peu dépressive.

On prescrit alors 50 mg de Modecate toutes les 3 semaines et sa thymie s'améliore en même temps que les tendances de sa personnalité paranoïaque s'atténuent. On essaie un arrêt des correcteurs (3 artanes 5 mg par jour) mais on assiste à une apparition de troubles extra-pyramidaux et à une reprise des idées dépressives. La remise des correcteurs n'améliore pas la patiente et on est obligé d'arrêter le traitement en mars 1972 devant l'ampleur des troubles secondaires : impression de jambes paralysées tremblements, roue dentée, faciès neuroleptisé et des troubles thymiques : asthénie, sentiment d'incurabilité, insomnies.

Ici, encore, nous sommes en présence d'un arrêt du traitement malgré ses remarquables effets thérapeutiques, en raison de troubles secondaires majeurs de la série extra-pyramidale.

OBSERVATION N° 22 Paraphrénie fantastique

Melle A... Solange
59 ans. Célibataire. Sans profession.

Cette grande délirante nous a été signalée dans le cadre du secteur psychiatrique en octobre 1969. Nous décidons alors une visite à domicile où nous trouvons Melle A...,sa soeur cadette grabataire et sa mère démente. Melle A... séquestrait sa mère et sa soeur depuis plus de dix ans. Elle est en très mauvais état général, d'une malpropreté indicible. Elle semble avoir une très bonne adaptation au réel mais avec une effervescence délirante extrêment riche et variée : ascendance illustre : elle est "princesse de Liège". Transmission de pensée. Néologismes...

Avec 150 mg de Moditen Retard tous les 15 jours, le délire s'enkyste peu à peu et en avril 1970, on la met à l'hôpital de jour. On assiste à une reprise du délire et à l'apparition de phénomènes xénopathiques. On essaye alors la pipothiazine retard à la dose de 100 mg toutes les 3 semaines. Le délire disparaît.

En mai 1971, intervient la mort de la mère de Melle A... Elle décide du grand apparat pour les obsèques malgré son extrême pauvreté. A partir de ce moment-là, elle se montre de plus en plus apragmatique, figée, catatonique et nous décidons en septembre 1971 d'essayer 75 mg de Modecate toutes les 3 semaines. Le délire qui était réapparu s'enkyste de nouveau. A partir de février 1972, Melle A... rentre chez elle et nous lui faisons des visites à domicile : elle est aussi bien que possible, elle somatise et se plaint de "fatigues". La situation vis-à-vis de sa soeur a été inversée par rapport à 1969 : elle se fait nourrir par sa soeur qui a maintenant l'initiative. Elle ne délire plus.

Il est particulièrement intéressant de remarquer que le Modecate a obtenue une rémission symptomatique depuis plus d'un an alors que les autres neuroleptiques retard essayés avaient échoué à long terme.

OBSERVATION N° 23 Psychose puerpérale

Mme O ... Maria
30 ans. Mariée. 4 enfants (5 - 3 ans, jumeaux de 1 an). Portugaise.

Le traitement de cette patiente s'est révélé difficile car elle ne parle pas français : au début, le mari nous a servi d'interprète. Puis nous avons trouvé une psychologue d'origine portugaise. Les choses ont été rendues encore plus difficiles du fait de la débilité de la malade.

Elle arrive dans nos Services d'hospitalisation à plein temps en Janvier 1971 pour un état dépressif consécutif à la naissance de jumeaux suivie d'une hystérectomie, un an avant.

En fait, on découvre vite une élaboration à minima de quelques idées délirantes à thèmes de persécution et de jalousie " j'ai peur que des oiseaux viennent me piquer la nuit ". A noter aussi des hallucinations visuelles la nuit et acoustiques : "je vois des fenêtres allumées sur les murs, des bicyclettes, des animaux". J'ai des sifflements dans la tête.

En Novembre 1971, on precrit du Modecate à la dose de 75 mg toutes les 3 semaines : un mois après, les idées délirantes ont cessé mais il persiste un sifflement des deux oreilles. On découvre alors qu'il s'agissait d'un syndrome de Scheehan et on arrête le Modecate.

Il est remarquable de noter l'efficacité symptomatique du Modecate sur la symptomatologie délirante dûe à une affection organique.

OBSERVATION N° 24 Bouffée délirante

Mme P... Madeleine
40 ans. Mariée. 3 enfants.

Suivie dans nos services depuis 1966, cette débile mentale dysmorphique présentait des bouffées délirantes à répétition. Le délire est pauvre avec des thèmes de jalousie et des interprétations rétrospectives de persécution : "une partie de la paye sert à entretenir les maîtresses de mon mari" "j'ai le ventre fort, c'est à cause de mon mari" "on me suit, on me surveille".

Dès 1967, Mme P... reçoit du Moditen Retard à la dose de 50 MG toutes les trois semaines. Les idées délirantes cèdent très vite mais reprennent à la suite d'une interruption du traitement en 1969. On reprend l'oenanthate à la dose de 100 mg par mois et tous les phénomènes délirants cessent aussitôt. Cependant, les relations avec son mari, éthyl sont toujours tumultueuses. De plus, elle présente un ralentissement idéo-moteur important, se plaint de trop dormir et d'avoir des vertiges.

On prescrit alors en juin 1971, du Modecate à la dose de 50 mg tous les 21 jours. Elle-même note l'amélioration : "avec l'autre, je faisais que dormir toujours, celle-ci me réveille un peu". Elle ne présente plus de vertiges. Elle s'occupe normalement de son ménage, elle est beaucoup plus vivante, elle ne délire plus.

L'intérêt de cette observation est double : d'une part un arrêt accidentel du traitement par l'oenanthate a fait réapparaitre le délire ; d'autre part, le passage au décanoate, en maintenant l'amélioration, a fait céder la somnolence et le ralentissement idéo-moteur dûs à l'oenanthate.

OBSERVATION N° 25 Bouffée délirante

Mme M... Solange
29 ans. Mariée. 1 enfant.

Lorsque Mme M... entre dans le service d'hospitalisation en août 1967, elle présente un syndrome délirant et hallucinatoire à thème de persécution : syndrome d'influence, phénomènes psycho-moteurs et psycho-sensoriels : "des voix lui répètent : on va te tuer, tu vas mourir". "Les gens qui me parlent n'ont pas de visage". Cette personne n'a pas d'antécédents psychiatriques. Le facteur déclenchant de cet épisode délirant semble être un accouchement prématuré de jumeaux mort-nés. De plus, Mme M... se montre manifestement débile.

On la met au chlorhydrate de fluphénazine, puis deux mois plus tard lorsqu'elle passe en hôpital de jour, on prescrit 50 mg d'oenanthate tous les mois. Les idées délirantes et hallucinatoires disparaissent mais pas la conviction délirante. De plus Mme M... se sent fatiguée après l'injection. En janvier 1968, on arrête le Moditen Retard sous la pression de la famille. Le délire reprend et cesse dès la reprise des injections à 100 mg toutes les trois semaines. Reste toujours un apragmatisme important mais Mme M... arrive à s'occuper de son ménage avec des hauts et des bas. Pourtant, on doit arrêter le Moditen Retard en novembre 1970 car Mme M... est trop figée.

En décembre 1971, on la met au Modecate à la dose de 150 mg par mois, puis 75 mg, puis 50 mg. Mme M... supporte très bien ses injections sans aucun trouble secondaire. Elle vient régulièrement tous les mois à notre consultation. Elle n'est plus du tout apragmatique, ni asthénique. Elle s'occupe normalement de son ménage et, depuis six mois, elle travaille même comme employée de maison chez des particuliers.

Voici donc une réinsertion socio-familiale et professionnelle parfaite, compte tenu des moyens intellectuels limités de cette patiente, alors que le Moditen Retard avait obtenu une amélioration incertaine.

OBSERVATION N° 26 — Bouffée délirante

Mr B... Mohand
35 ans. Algérien. Marié. 1 fille de 2 ans ½. Caviste.

Mr B... nous est envoyé en urgence en juillet 1971 par le CPOA d'Henri Rousselle pour bouffée délirante avec alcoolisme d'appoint.

L'histoire de Mr B... ne révèle aucun épisode semblable mais une ivresse pathologique en 1959 et une fracture du crâne en 1962. En France depuis 1956, il a laissé sa femme en Algérie et vit seul à Paris. On trouve un délire riche avec syndrome d'influence : automatisme mental, prise et écho de la pensée, écho des actes, hallucinations acoustico-verbales "des voix féminines me disent que je suis fou". Ce syndrome cède avec la Midophénone mais réapparaît 4 mois après alors qu'il est suivi à l'hôpital de jour.

On prescrit en novembre 1971, 150 mg de Modecate tous les 21 jours car on apprend que Mr B... faisait sa cuisine personnelle avec les médicaments prescrits ce qui a provoqué la réapparition des voix.

Le délire cesse totalement et Mr B... reprend son travail en décembre 1971. Lorsqu'il oublie ses correcteurs, il souffre de douleurs dans les jambes, d'un léger tremblement, de petits troubles de l'accomodation. Avec les correcteurs, ces signes extra-pyramidaux disparaissent.

Malheureusement, en janvier 1972, on doit arrêter le traitement devant l'importance des troubles secondaires : raideur, akinésie, petits balancements, plafonnement, contractures. Ceci était dû sans doute à un surdosage. Cependant le délire n'a pas réapparu.

On voit ici l'efficacité du Modecate qui a permis d'écourter considérablement une bouffée délirante importante. Il est pourtant dommage d'avoir dû arrêter le traitement à cause de l'importance des troubles extra-pyramidaux.

OBSERVATION N° 27 Hypochondrie

Mme C... Céline
53 ans. Mariée. Sans enfant.

Mme C... est une grande hypochondriaque suivie à la Verrière depuis 1967. Elle nous présente comme symtôme dominant son insomnie accompagnée de céphalées insuportables, de brûlures d'estomac, de paralysie intestinale... Elle prétend ne plus dormir du tout depuis des années et la nuit, elle hurle de douleur. Bien sûr, ce fut la ronde des spécialistes, des examens complémentaires et des traitements multiples, tout cela sans succès.

En 1970, le mari ne supporte plus Mme C... et on décide une hospitalisation. Mme C... est mise au Moditen Retard à la dose de 150 mg toutes les 3 semaines, puis tous les mois. L'amélioration est spectaculaire et la patiente peut rentrer chez elle.

Cependant, en septembre 1971, la symptomatologie réapparaît sur un mode mineur : "la bouche me brûle un peu... j'ai du mal à m'endormir, je me sens triste". Le mari supporte moins bien sa femme : "à la maison elle arrive à s'occuper à condition que je gueule". On décide alors le passage au Modecate à la dose de 125 mg tous les 28 jours, puis 100 mg, puis 75 mg dès le 3e mois.

Le 1er mois, elle perd le sommeil mais le retrouve vite par la suite. Toutes les plaintes hypochondriaques ont disparu, elle s'occupe du travail ménager quotidien. Elle a bien supporté la solitude malgré une hospitalisation de 2 mois de son mari en chirurgie. Restent encore quelques insomnies.

On voit donc que cette hypochondriaque majeure s'est considérablement améliorée sous Moditen Retard. Mais l'amélioration s'est accentuée avec le Modecate.

OBSERVATION N° 28 Hypochondrie

Mme C... Madeleine
47 ans. Mariée. 3 enfants.

Lors de son hospitalisation en juin 1971, Mme C... présentait un véritable délire hypochondriaque qui avait débuté en septembre 1970 : elle était en train de cuisiner et s'est mis sur un doigt "une espèce de machin de fer". Elle s'est sucée le doigt et a avalé "le machin de fer". Dans la nuit, elle a eu très mal à la gorge et a perdu beaucoup de sang. Cette conviction d'être atteinte d'un mal incurable provoque une série de consultations spécialisées et d'examens complémentaires tous normaux.

Au moment de son hospitalisation, la conviction délirante de Mme C... est telle qu'elle fait craindre une évolution vers un délire chronique. Mme C... est alors déprimée et parle de noyade.

En juillet 1971 on prescrit 150 mg de Modecate toutes les 3 semaines et on assiste à une amélioration spectaculaire. Deux mois après, Mme C. va bien, elle a abandonné toute plainte hypochondriaque sinon quelques douleurs dans le cou quand elle tourne la tête. Elle a l'impression que le Modecate la stimule. On baisse les doses à 100 mg par mois.

Malheureusement, en juin 1972, on est obligé d'arrêter le traitement à cause des troubles secondaires trop importants : akathisie insuportable, tremblements importants des extrémités. Les troubles ont régressé spontanément en 3 mois après arrêt des injections. Les troubles hypochondriaques n'ont pas repris.

On remarque ici la guérison d'un grand délire hypochondriaque qui rendait la vie insuportable à la patiente.

OBSERVATION N° 29 Hypochondrie

Mme G... Thérèse
50 ans. Mariée. 2 enfants.

Cette patiente a été admise à l'hôpital de jour en août 1971 pour cancérophobie chez une personnalité hypochondriaque. Depuis dix mois, elle présentait une symptomatologie digestive majeure : vomissements, éructations, douleurs épigastriques si violentes qu'elle ne dort plus, troubles du transit. Bien sûr, ce fut la ronde des spécialistes, en vain. Son mari ne la supportait plus car elle passait ses nuits à geindre. En fait, de son propre avis, les bénéfices secondaires de sa "maladie" sont importants "on est aux petits soins pour moi".

Dès son entrée, on prescrit 75 mg de Modecate tous les 28 jours. Cette dose sera diminuée par la suite à 50 mg.

Peu à peu Mme G... abandonne sa symptomatologie et sa cancérophobie est oubliée. Elle dort bien, l'état dépressif a disparu.

Mais, ici encore, on est obligé de cesser le traitement en janvier 1972, car Mme G... présente un aspect neuroleptisé malgré les correcteurs : elle est figée, on trouve une roue dentée des deux coudes et des deux poignets, elle tremble.

Voici donc, comme dans l'observation précédente, une véritable guérison puisque la symptomatologie ne réapparaît pas après arrêt du traitement. Mais, ici encore, on observe un syndrome neuroleptique qui impose l'arrêt des injections alors que nous ne savions rien du devenir de la maladie sans traitement.

OBSERVATION N° 30 Ethylisme

Mme F... Nicole
34 ans. Divorcée. 2 enfants de son concubin.

Mme F... est hospitalisée pour état dépressif en mai 1968. Malgré le silence absolu de la famille et du médecin traitant, on s'aperçoit rapidement qu'il s'agit d'un alcoolisme névrotique à la bière, au cidre et au vin rouge. Cette patiente présente un état général médiocre avec dénutrition. On apprend qu'elle a déjà présenté deux épisodes confuso-oniriques et qu'elle a subi, sans succès, plusieurs cures de désintoxication.

L'alcoolisation est entretenue par de gros problèmes familiaux, en particulier entre Mme F... et sa mère qui lui reproche de vivre en concubinage. On assiste alors à des fluctuations dans l'état de Mme F... qui n'est jamais totalement sobre et est réhospitalisée deux fois.

En février 1971, Mme F... est réhospitalisée en placement volontaire à la suite de scènes très violentes avec le concubin qui boit aussi de temps à autre. Elle présente alors une hallucinose des buveurs et est mise au Moditen Retard à la dose de 100 mg, puis 75 mg toutes les 3 semaines. Elle est sevrée et son état s'améliore mais elle se dit un peu endormie.

On la passe au Modecate en décembre 1971. Mme F... trouve que le décanoate l'assomme beaucoup plus que l'oenanthate. Mais elle est sevrée. Elle n'a plus de troubles du caractère ni du comportement, les scènes de ménage ont disparu. Elle boit simplement un verre ou deux quand elle se sent déprimée.

Dans cette observation, le Modecate a maintenu le sevrage obtenu avec le Moditen Retard. Notons qu'en même temps, on a poursuivi une psychothérapie familiale avec la malade, la mère et le concubin.

OBSERVATION N° 31 Ethylisme

Mr. R... Roger
46 ans. Célibataire. Sans emploi depuis 10 ans.

Mr. R... arrive à notre consultation pour alcoolisme chronique. C'est un homme seul, totalement désinséré de tout milieu socio-professionnel, avec, pour seule famille, une soeur qui le rejette. Devant nous, il masque sa déchéance par un discours confabulant, une mythomanie, une fierté en rempart et une agressivité devant les questions trop précises. En fait il nous apparaît déprimé et très détérioré.

Nous le mettons au Modecate à la dose de 25 mg toutes les 3 semaines et nous le passons à l'hôpital de jour. Mais M. R... continue de boire

et est envoyé dans un service spécialisé pour une cure classique de désintoxication.

La suite de son histoire consiste en une alternance d'hospitalisations à l'Institut Marcel Rivière, de passages à l'hôpital de jour, de périodes pendant lesquelles il est suivi aux consultations externes. Il reçoit toujours ses 25 mg de Modecate tous les 21 jours. Mais à aucun moment Mr. R... ne sera tout à fait sevré.

On voit que, dans ce cas, nous avons essuyé un échec avec le Modecate. Mais les conditions étaient particulièrement défavorables : ce malade seul, sans même un toit parce que sa soeur l'a chassé de la maison paternelle, ne pouvait que refuser de coopérer avec nous. Nous ne pouvions rien contre la force de sa pulsion de mort.

OBSERVATION N° 32 Ethylisme

Mme M... Louise
46 ans. Mariée. 2 fils. Femme de ménage.

Lorsque Mme M... arrive dans le service en mars 1970, elle présente des signes évidents d'imprégnation alcoolique. Son éthylisme date de 5 à 6 ans avec des boissons diverses : bière, vin rosé et blanc. Elle a déjà été hospitalisée deux fois dans des hôpitaux psychiatriques et a présenté des ivresses pathologiques. Tous les soirs, lorsque le mari rentre du travail, elle est sâoule et cela entraîne des bris de matériel, des bagarres et pour finir son mari la bat. La nuit, elle souffre de cauchemars : "j'ai des chevaux qui me couvrent tout le corps". La patiente, peu coopérante, a toujours refusé de se faire suivre.

Après une cure de désintoxication à l'Institut, elle est suivie aux consultations externes et recommence à boire. On prescrit alors du Moditen Retard à la dose de 100 mg toutes les 3 semaines et elle est prise en charge à l'hôpital de jour. Après une amélioration spectaculaire et même une reprise de travail pendant plus de 6 mois, la patiente recommence à boire et perd son travail.

On décide alors d'essayer le Modecate à la dose de 75 mg toutes les 3 semaines, ceci en juin 1971. La patiente, non prévenue, remarque la différence : pas d'asthénie, "plus de crampes" dans les jambes. Sobre, elle travaille comme femme de service dans une école primaire.

Le 4 février 1972, elle présente une sorte de "crise" qui pose le problème de la comitialité bien que l'EEG se révèle normal.

En mars 1972, elle se présente pour la dernière fois à notre consultation. On apprend par un témoin extérieur, qu'elle a recommencé à boire.

On voit, qu'après une rémission importante grâce au décanoate de fluphénazine, cette malade a rechuté. On se heurte ici encore à l'effroyable compulsion de répétition de l'alcoolique. Il est tout de même intéressant de constater qu'avec le Modecate, le sevrage a duré neuf mois avec une réinsertion socio-familiale parfaite.

OBSERVATION N° 33 Psychose alcoolique

Mr. C... Jean
46 ans. Marié. 3 enfants. Propriétaire d'un café-tabac.

Mr. C... se présente dans le service en mars 1972 comme un alcoolique chronique qui souffre d'un délire de jalousie vis-à-vis de sa femme "ma femme refuse tout rapport. Donc elle a un amant". Il la fait suivre par un détective, la surveille, l'interroge. Ivre, il présente des troubles du comportement et du caractère. Il vient d'être désintoxiqué, sans succès, dans un service spécialisé.

On décide alors de prescrire, dès le début, 100 mg de Modecate par mois. Le délire de jalousie cesse mais il n'y a aucune critique. Le patient sort de l'hôpital de jour en avril 1972.

Depuis, ce malade se tient à une abstinence totale. Il ne fume même plus "ça ne me dit plus rien". Il n'est plus jaloux mais indifférent. Sa femme a engagé la procédure de divorce et Mr. C... est déprimé. Il fuit dans le sommeil et ne présente plus aucune agressivité.

On diminue la posologie à 75 mg par mois. Il dort moins, se sent mieux, mais apparaît détérioré.

On voit ici le succès du Modecate utilisé sans traitement préalable au Moditen. Cependant, le recul n'est que de 6 mois et les autres observations d'éthylisme doivent nous rendre prudents.

OBSERVATION N° 34 Psychose alcoolique

Mr. B... René
59 ans. Marié. 3 enfants. Machiniste retraité R.A.T.P.

Mr. B... est hospitalisé en octobre 1968 en état de pré-délirium. Il exprime des idées de persécution et présente un comportement maniaque. Il a commandé une nouvelle voiture, puis des objets au salon de l'hôtellerie avant de se rendre au Pont Neuf où il veut repêcher une ancienne noyée... De plus, idées délirantes de jalousie vis-à-vis de sa femme avec interprétations multiples actuelles et rétrospectives : "ma femme a voulu m'empoisonner".

En fait, on se rend vite compte qu'il s'agit d'un éthylisme développé sur une personnalité paranoïaque. L'éthylisme date de la retraite, Mr. B... passe à l'hôpital de jour mais en 1971, un épisode d'ivresse pathologique le fait réhospitaliser à plein temps. Pour ce malade qui refuse tout traitement, on décide un traitement au Modecate à la dose de 150 mg toutes les 3 semaines. Un mois après, tous les symptômes ont cédé bien qu'il n'y ait pas de critique du délire antérieur, ceci en décembre 1971.

Maintenant, ce patient vit normalement chez lui, reste sevré avec 11 mois de recul et bricole à la maison comme tout retraité.

L'amélioration dans ce cas est d'autant plus nette que l'on a obtenu non seulement une disparition du délire de jalousie, mais aussi un sevrage durable et une diminution de la structure paranoïaque.

OBSERVATION N° 35 Psychose Alcoolique

Mr. G... André
41 ans. Marié. 7 enfants. Magasinier.

Mr. G... est hospitalisé pour la 1ère fois à l'Institut Marcel Rivière en PV pour troubles du comportement. Il s'agit d'un éthylique de longue date, par alcoolisation au vin rouge et à la bière. Ce patient a dû abandonner son métier de maçon à la suite d'un accident du travail et depuis boit de plus belle. Lors de son hospitalisation, il présente une hallucinose des buveurs avec un délire hallucinatoire non systématisé et de vagues idées de jalousie.

En février 1969, soit 2 mois après son hospitalisation, Mr. G... est mis à 100 mg d'oenanthate de fluphénazine toutes les 3 semaines. Il sort en hôpital de jour, puis reprend son travail. En juin 1969, on arrête Espéral et Moditen Retard et on constate alors que le sevrage est définitif.

Mais en mai 1970, on assiste à une reprise des idées délirantes à thème d'empoisonnement cette fois avec préoccupations hypochondriaques et agressivité, ce qui provoque une réhospitalisation. On redonne du Moditen Retard à la même dose que précédemment ce qui entraîne un arrêt des idées délirantes et une reprise du travail. Puis nouvelle séquence semblable : arrêt du traitement, reprise du délire, reprise du traitement sans grand succés cette fois car persiste la conviction d'être drogué.

En juin 1971, on décide alors d'essayer le décanoate de fluphénazine à la dose de 150 mg tous les 28 jours. Un mois après, Mr. G... va bien de nouveau : il y a disparition des thèmes d'empoisonnement, il mène une vie normale : "je ne ressasse plus mes pensées, je cherche à bricoler

parce que j'ai besoin de m'occuper". Il n'a pas repris son travail parce qu'on lui a découvert un cancer de la langue, ce qui a nécessité une hospitalisation prolongée à Villejuif. Il est cependant calme et confiant et il vient régulièrement se faire faire son injection de Modecate.

Il est remarquable, dans cette observation, de voir qu'une psychose alcoolique qui était devenue résistante au Moditen Retard, a cédé avec le Modecate avec maintenant un recul de 16 mois.

ANALYSE des RESULTATS

Nous analyserons ici brièvement les résultats sous deux aspects :

- les résultats absolus obtenus par le Décanoate de fluphénazine,
- les résultats comparatifs avec le Moditen Retard et accessoirement avec la Pipothiazine Retard.

Nous étudierons aussi ces deux aspects lorsque nous parlerons des troubles secondaires provoqués par le Décanoate.

RESULTATS THERAPEUTIQUES

1 - Résultats d'ensemble : tableau n° 1

Sur 35 observations, nous avons eu 4 échecs complets : les cas n° 7, 10, 31 et 32 qui correspondent à 2 schizophrénies et à 2 alcoolismes chroniques. Il suffit de relire les observations pour se rendre compte qu'il s'agit de malades extrêmement enkystés et chronicisés et qui ont résisté à tous les traitements essayés.

Par contre, il est remarquable de noter que nous avons obtenu 27 bons ou très bons résultats sur 35 observations. Toutes les psychoses délirantes paraissent réagir de façon excellente au Décanoate.

En ce qui concerne les alcooliques, les résultats se sont avérés très inégaux. Il apparaît que le Modécate agisse surtout sur les éléments du délire de jalousie des éthyliques et sur leur structure paranoïaque. Par contre, il ne permet pas d'obtenir le sevrage d'alcoolismes chroniques sans décompensation délirante.

Tableau n° 1 : résultats thérapeutiques d'ensemble.

o = échec du traitement ou rechute très rapide.

\+ = amélioration sans réinsertion familiale satisfaisante.

++ = bonne réinsertion familiale et socio-professionnelle mais avec maintien d'une petite symptomatologie.

+++ = guérison symptomatique parfaite.

	o	+	++	+++
Schizophrénie { hébéphrénie ; F. autistique ; F. paranoïde }	2 { 1 ; 1 }	3 { 1 ; 1 ; 1 }	4 { 1 ; 2 ; 1 }	5 { 2 ; 3 }
Psychose hallucinatoire chronique				2
Psychose paranoïaque			2	3
Paraphrénie fantastique		1		
Psychose puerpérale			1	
Bouffée délirante			1	2
Hypochondrie			2	1
Alcoolisme { chronique simple ; psychose alcoolique }	2		3 { 1 ; 2 }	1
TOTAL	4	4	13	14

2 - Résultats comparatifs Oenanthate-Décanoate : tableau n° 2

Nous avons dix-huit observations de patients traités par l'oenanthate avant le passage au décanoate. Parmi ces dix-huit cas, 2 ont été traités successivement par oenanthate de fluphénazine, pipothiazine-retard, décanoate de fluphénazine : observations 1 et 22. Une patiente, l'observation n° 2, a été traitée par pipothiazine retard puis décanoate de fluphénazine.

La supériorité du décanoate sur l'oenanthate a été évidente dans 11 des dix-huit observations. Le décanoate s'est également révélé meilleur dans les 3 observations concernées par un traitement antérieur à la pipothiazine retard.

Le tableau nous montre que le décanoate donne des résultats supérieurs dans les formes paranoïdes de la schizophrénie mais surtout obtient de bons résultats dans les formes hébéphréniques et autistiques, formes souvent résistantes à l'oenanthate. Par contre, on constate que les psychoses paranoïaques résistantes au Moditen Retard ne réagissent guère mieux au Modécate : un résultat amélioré, le cas n° 20, sur 3 observations.

En ce qui concerne l'alcoolisme, malgré l'inégalité constatée sur les résultats d'ensemble, il est intéressant de noter que 2 des 3 observations relevées, les cas n° 30 et 35, ont été améliorés par le Modécate ; le cas n° 35 en particulier, chez lequel le Moditen-Retard n'avait pas fait céder complètement le délire, a été guéri symptomatiquement par le Modécate.

Enfin, nous avons constaté que le décanoate est moins sédatif que l'oenanthate et nous avons parfois préféré ce dernier dans les états d'agitation ou d'excitation psycho-motrice.

Tableau n° 2 : comparaison des résultats Oenanthate-Décanoate (18 cas)

o = pas d'amélioration dans la qualité de la cédation des symptômes psychiatriques.

\+ = amélioration symptomatique avec la décanoate en comparaison des résultats obtenus avec l'oenanthate.

\+ P = supériorité de l'amélioration avec le décanoate sur la pipothiazine retard.

La disparition ou non des troubles secondaires provoqués par l'oenanthate n'a pas été prise en considération dans ce tableau.

	o	+	+ P
Schizophrénie — hébéphrénie		6 — 1	(2)
Schizophrénie — F. autistique		6 — 1	
Schizophrénie — F. paranoïde	1	6 — 4	
Psychose hallucinatoire chronique	1		
Psychose paranoïaque	2	1	
Paraphrénie fantastique		1	(1)
Bouffée délirante	1	1	
Hypochondrie		1	
Alcoolisme — simple	1	1	
Alcoolisme — Psychose alcoolique		1	
TOTAL	6	12	(3)

INCIDENTS - ACCIDENTS.

1 - Estimation globale : tableau n° 3

Etant donné la littérature sur le Modécate, nous avons été étonnés de devoir cesser le traitement devant l'importance du syndrome extra-pyramidal dans 6 cas sur 35, ceci malgré l'administration de correcteurs oraux à doses importantes. Dans ces cas, les troubles extra-pyramidaux ont régressé puis disparu spontanément 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Mais ces observations ne doivent pas nous faire oublier que dans 18 cas, nous n'avons pas observé le moindre trouble secondaire et que dans 11 cas, les incidents ont été mineurs ; akathisie, fourmillements, somnolence, aménorrhée.

2 - Comparaison des troubles secondaires obtenus par l'oenanthate et le décanoate : tableau n° 4

Nous avons été très intéressés de n'avoir jamais observé les désinhibitions brutales et les décharges d'anxiété rencontrées avec l'oenanthate.

Dans 10 observations sur 18, les troubles secondaires dûs à l'oenanthate ont diminué ou disparu ; dans les 6 cas où l'oenanthate n'avait pas donné de troubles secondaires le décanoate a été aussi bien supporté.

Cependant dans 2 cas le décanoate a été moins bien supporté que l'oenanthate : les observations 20 et 21. Dans la première, le décanoate a augmenté les troubles, essentiellement à type d'akathisie, provoqués par l'oenanthate ; dans la deuxième, les troubles secondaires sont apparus sous décanoate alors que l'oenanthate avait été supporté sans le moindre trouble. Dans les 2 cas, on a dû interrompre le traitement.

Malgré ces deux observations, la meilleure tolérance du décanoate s'avère tout-à-fait évidente dans notre expérience.

Tableau n° 3 : Troubles secondaires provoqués par le décanoate.

o : pas de troubles secondaires.

\+ : troubles secondaires mineurs.

+++ : syndrome extra-pyramidal ayant nécessité l'arrêt du traitement.

o	+	+++
18	11	6

Tableau n° 4 : Comparaison des troubles secondaires obtenus par l'oenanthate et le décanoate.

o : pas de changement

o- : les troubles ont persisté ou augmenté.

o+ : il n'y avait pas de trouble dû à l'oenanthate.

\- : apparition de troubles secondaires avec le décanoate.

\+ : diminution des troubles secondaires avec le décanoate.

+++ : disparition de tous les troubles secondaires avec le décanoate.

-	o		+	+++	Total
	-	+			
1	1	6	5	5	18

C O N C L U S I O N

Avec l'arrivée des neuroleptiques-retard, l'histoire des thérapeutiques psychiatriques a fait un bond en avant. Nous avons voulu cerner, à travers la littérature psychiatrique récente et notre propre expérience, ce progrès formidable de la psychopharmacologie. Nous avons pris comme objet d'étude le Décanoate de fluphénazine pour deux raisons : d'une part, c'était un neuroleptique-retard et il nous permettait d'apprécier tous les avantages de cette technique ; d'autre part, c'était le deuxième en date : nous pouvions donc le comparer à son prédécesseur, l'oenanthate de fluphénazine et apercevoir quelle direction donner aux recherches en vue de tirer le meilleur de cette nouvelle technique et d'en éliminer les inconvénients.

Nous avons d'abord rappelé que la fluphénazine est une phénothiazine pipérazinée et qu'elle répond aux cinq critères de définition des neuroleptiques établis par J. Delay. Elle est un neuroleptique incisif, situé à droite dans la classification de P.A. Lambert et L. Revol. Ses sels-retard tiendront la même place dans cette classification.

Ensuite nous nous sommes attachés à décrire, dans un long chapitre, les propriétés du décanoate de fluphénazine. Nous avons rappelé que le décanoate est le produit de l'estérification de la fluphénazine par l'acide décanoïque, acide gras pair. Nous avons noté au passage que la chaîne latérale du décanoate est plus longue que celle de l'oenanthate, permier en date des neuroleptiques-retard.

Les expérimentations pharmacologiques justifient la classification du décanoate de fluphénazine dans la catégorie des neuroleptiques car on y retrouve les effets "antipsychotiques", les effets sédatifs, les effets extra-pyramidaux et les effets végétatifs de ces drogues. De plus, elles nous ont permis de comparer les trois formes de la fluphénazine : chlorhydrate, oenanthate, décanoate et de montrer la supériorité du décanoate. Les études de métabolisme ont permis d'avancer des hypothèses pour expliquer ces propriétés :

- La toxicité extrêmement faible du décanoate, même à long terme, vient d'abord de la dose efficace moindre. Mais elle pourrait aussi être dûe à la différence du lieu intra-cérébral de fixation et d'hydrolyse du décanoate par rapport à l'oenanthate.

- La durée moyenne d'action, plus longue pour le décanoate vient de sa faible vitesse d'hydrolyse au point d'injection : cette vitesse est en effet inversement proportionnelle à la longueur de la chaîne latérale c'est-à-dire au nombre d'atomes de carbone de l'acide gras.

Par ailleurs, les neuroleptiques-retard se fixent en quantité importante au niveau des tissus.

- La différence de dose efficace entre la forme orale et les formes retard s'explique car une certaine quantité de produit-retard non hydrolysé arrive intacte au niveau du cerveau. Le produit agit alors de trois manières :

. par lui-même car ces esters se fixent sur des lieux différents du produit de base,
. par le processus d'hydrolyse qui met en jeu de nombreuses réactions enzymatique,
. par le produit d'hydrolyse enfin, c'est-à-dire la fluphénazine base,

La spécificité du décanoate serait dûe au fait que, ester d'acide gras pair, il passerait mieux la membrane cellulaire et son hydrolyse serait intra-cellulaire ; il aurait ainsi une dose efficace moindre. Une autre hypothèse pour expliquer la différence de dose efficace ; la dose unique de neuroleptique-retard libèrerait la quantité de produit juste nécessaire pour mettre en jeu les récepteurs.

- La période de latence et les effets secondaires précoces. La lenteur de la vitesse d'hydrolyse permet d'expliquer la nécessité d'un certain espace de temps pour obtenir la dose efficace ; il est normal alors de constater que cette période de latence est plus longue pour le décanoate. La précocité des effets secondaires a la même cause puisqu'on se souvient qu'ils sont d'autant plus importants que l'imprégnation neuroleptique est plus faible. L'expérimentation pharmacologique nous montre que les effets secondaires extra-pyramidaux et végétatifs du décanoate sont très faibles mais nos connaissances actuelles de son métabolisme ne nous permettent pas d'en donner une explication convaincante.

Pour finir cette étude théorique du décanoate de fluphénazine, nous avons fait une revue des travaux cliniques publiés. Ces travaux nous indiquent les posologies moyennes utilisées (100 mg toutes les quatre semaines) et les indications, plus larges, de l'avis général, que celles de l'oenanthate : en effet, s'il reste le traitement de choix des psychoses chroniques et des schizophrénies, on a pu le prescrire avec succès dans des cas d'états mélancoliques et d'états maniaques, de psychopathies, d'épisodes délirants chez des déments ou des alcooliques. Tous les auteurs ont noté la remarquable tolérance de ce produit, même chez les sujets âgés. Nous avons vu également que le décanoate de fluphénazine ne provoquait pas de perturbations biologiques et n'avait pas d'action sur l'électro-encéphalogramme. Enfin, tous les auteurs s'accordent à montrer la révolution accomplie par les neuroleptiques-retard sur le plan relationnel aussi bien au niveau de la relation soigné-soignant et soigné avec son milieu, qu'au niveau du vécu des équipes soignantes et à celui du système d'assistance psychiatrique.

C'est après ce long chapitre théorique que nous avons parlé de notre propre expérience du décanoate de fluphénazine. Il s'agit d'une expérience limitée puisque le recul que nous avons est de 20 mois maximum ; nous avons pourtant pu réunir 35 observations avec un recul suffisant.

Ces observations ont confirmé la grande efficacité du décanoate et sa supériorité sur l'oenanthate dans les psychoses chroniques ; son action est particulièrement remarquable dans les schizophrénies car le décanoate, s'il agit sur les éléments délirants des formes paranoïdes, fait céder tout aussi bien l'apragmatisme et l'autisme ; nous avons aussi pu constater l'efficacité remarquable du décanoate sur les délires de jalousie des alcooliques chroniques et sur leur symptomatologie paranoïaque.

Le peu d'effets secondaires provoqués par le Modécate a été confirmé par notre expérience ; cependant, nous n'avions pas trouvé, dans la littérature, d'arrêts du traitement à cause d'un syndrome extra-pyramidal trop important alors que nous en avons observé 6 parmi nos 35 observations ; nous pouvons donc dire que le Modécate donne peu souvent des effets secondaires mais, lorsqu'il en donne, ils sont, soit très bénins, soit majeurs ; ceci nous a rendu prudents dans le maniement du Modécate et nous a fait regretter plus que jamais l'absence de correcteurs-retard qui permettraient une surveillance beaucoup plus aisée de leur administration.

Nous voudrions maintenant nous arrêter un peu plus sur les aspects relationnels que nous avons vécus dans notre modeste expérience du décanoate.

Cette forme nouvelle et retard a toujours été acceptée avec empressement par les familles : elles étaient assurées de la prise régulière du médicament et par conséquent de la disparition des symptômes qui les angoissent tant ; elles étaient valorisées par le traitement injectable et nouveau, tant il est vrai qu'existe une hiérarchie symbolique des modes d'administration ; elles étaient rassurées par la "médicalisation" de la folie reconnue alors comme une affection somatique telle que le diabète et sa piqûre d'insuline. Il est intéressant à ce sujet de rappeler l'observation n° 12 : la mère qui était opposée à tout traitement neuroleptique et ne jurait que par la psychothérapie, a accepté le neuroleptique-retard qui la déculpabilisait du fait de ses aspects relationnels.

Le vécu du soigné nous a paru par contre beaucoup plus ambivalent. Bien sûr, le plus souvent, il a accepté ce mode de traitement et l'a préféré aux autres chimiothérapies ; aussi n'avons-nous senti chez lui ni angoisse, ni réticence particulière. L'adhésion du patient s'est traduite par la ponctualité à venir recevoir son injection et par la rareté des rechutes. Cette adhésion peut assez facilement s'expliquer : le malade, comme sa famille, est valorisé et rassuré par la "médicalisation" de sa folie car il

voit sa maladie reconnue du monde extérieur ; de plus, il ressent la signification de dialogue que le soignant donne à l'injection. Mais surtout, cette thérapeutique satisfait un désir de dépendance infantile vis-à-vis des soignants et répond au désir de passivité dans une relation sado-masochiste avec le médecin. Nous avons également senti chez nos malades le rituel de l'injection comme "point de repère structurant de l'espace temps" : c'est pourquoi nous avons souvent décidé ensemble avec le patient de l'espacement des injections. Nous pensons que ces injections posent la dialectique proximité-distance à laquelle correspond celle autonomie-sécurité : l'autonomie favorisée par l'injection permet une distance accrue, mais n'est supportée que grâce à la proximité établie par les contacts réguliers avec les soignants, proximité facteur de sécurité. Dans cette dialectique, l'augmentation de l'espacement des injections n'est pas forcément bonne : il nous est arrivé de rapprocher les injections de décanoate pour permettre au malade une proximité suffisante. Par contre, le décanoate nous a permis, davantage que l'oenanthate, de "sevrer" le patient de la relation soigné-soignant, du fait de sa durée d'action plus longue.

Il serait pourtant naïf de penser que le vécu du malade est toujours aussi positif. Le produit-retard peut être vécu comme le "mauvais objet" incorporé, en particulier à cause des effets secondaires. A ce propos, il nous a semblé que le décanoate était beaucoup moins vécu ainsi que l'oenanthate, du fait du peu d'importance des effets secondaires qu'il donne ; ceci a souvent été remarqué par nos malades non prévenus du changement de traitement. Cependant, nous nous demandons si les échecs et les signes d'intolérance ayant provoqué l'arrêt du traitement ne traduisent pas, au-delà d'une acceptation consciente, un refus inconscient du médicament que l'on ne peut même plus ne plus prendre : refus de la réponse, jugée inadéquate, donnée par le médecin à l'interrogation du malade ; refus de la signification de la folie comme désordre intérieur qui trouble l'ordre extérieur ; refus de dépendance au désir de guérison du soignant. Les échecs du Modécate dans les observations d'alcoolisme n° 31 et 32 peuvent être interprètés ainsi ; dans le cas n° 31 en particulier, la réponse donnée à Mr. R. par le Modécate était inadéquate et nous pensons actuellement qu'il demande un dialogue réel sans intermédiaire médicamenteux. C'est également le cas, pensons-nous, dans l'observation n° 10 : la réponse donnée n'a jamais été adéquate car on a l'impression que Jean-Paul nous demandait d'aller jusqu'au bout de son expérience délirante et nous n'avons fait qu'enfouir son délire d'où son énorme charge d'anxiété et d'agressivité. Nous n'avons pas parlé de la frustration imposée au niveau de l'oralité car les correcteurs et les médicaments associés préservent cette oralité ; il n'en sera plus de même le jour où seront commercialisés les correcteurs-retard actuellement à l'étude.

Le vécu des équipes soignantes a, par contre, toujours été très positif vis-à-vis de cette technique thérapeutique. En effet le

neuroleptique retard permettait d'utiliser à fond le système très complet de soins dont nous disposions. Le plus souvent, nous avons fait pratiquer l'injection par l'infirmière attachée à la consultation, le même jour que l'entretien médecin-malade. Mais dans certains cas, nous avons pu dissocier l'acte chimiothérapique de l'acte psychothérapique ; dans ces cas, l'infirmière visiteuse allait faire l'injection à domicile. Ce mode de traitement est particulièrement valorisant pour les infirmières de l'Institut qui ont reçu un an de formation supplémentaire à l'école de La Verrière, formation axée sur la psychologie et les techniques psychothérapiques ; elles peuvent ainsi à l'occasion des injections avoir une véritable relation thérapeutique avec le soigné, soit à la consultation externe, soit lors des visites à domicile qu'elles effectuent seules.

Notre expérience, après 5 ans d'utilisation de l'oenanthate et presque deux ans d'utilisation du décanoate de fluphénazine, n'a pas déçu notre attente. Le décanoate a souvent consolidé et même amélioré les effets thérapeutiques de l'oenanthate ; utilisé sans traitement préalable à l'oenanthate, il a, dans de nombreux cas, permis la "guérison" symptomatique. Les avantages relationnels de cette thérapeutique nous ont paru immenses mais nous n'avons pu négliger l'ambivalence du vécu des malades vis-à-vis du neuroleptique retard.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ACHALLE M.

Approche d'une étude de l'utilisation du Moditen Retard (Oenanthate de fluphénazine) et du Modécate (décanoate de fluphénazine) par une équipe de secteur.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

2 - ADAMSON L.

Chemistry and Pharmacology of long-acting fluphenazine preparations.
SYMPOSIUM on Long-Acting Phenothiazines- Squibb Holland - 16 Septembre 1970.

3 - BARTE M.

Réflexions à propos de la médication périodique en psychiatrie (Neuroleptique retard ou à action prolongée).
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août- Septembre 1972.

4 - BORENSTEIN P., CUJO Ph., DUMAINE A. (Mme)

Effets électro-encéphalographiques du Décanoate de fluphénazine.
Société Médico-Psychologique T. 2, n° 2 - Juillet 1970.

5 - BORENSTEIN P., DUMAINE A. (Mme) et CUJO Ph.

Effets cliniques et biologiques du Décanoate de fluphénazine. A propos de 35 observations.
Société Médico-Psychologique T. 2 - Juillet 1970, Séance du 22 Juin 1970.

6 - BOURGEOIS M., TIGNOL J. et HENRY P.

Syndromes malins et morts subites au cours des traitements par neuroleptiques simples et retard.
Annales Médico-Psychologiques - Décembre 1971, T. 2, n° 5 - pp. 729 à 746.

7 - CAPSTICK N. M.D., M.R.C.P.E., D.P.M.

Long-Acting drug treatment in Overall Psychiatric management.
Symposium Squibb Sitges (Espagne) Diseases of the nervous system, Volume 31 - number 9 - Septembre 1970 supplément - pp. 15 à 17.

8 - CHARRIOT G. et RESCHE-RIGON P.

Travaux cliniques sur le Moditen Retard et le Modécate, dans des indications nouvelles, dans un service à rotation rapide avec "équilibration" du traitement en post-cure.
TUNIS - Août/septembre 1972.

9 - CHEDRU G. (Mme), HENNE S. (Mme), Le RENARD Ch. (Mme) et HENNE M.

Nouvelles extensions des indications des neuroleptiques retard.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

10 - CLERC G. et AUDOUX G.

Réflexions sur l'utilisation d'un nouveau neuroleptique à action prolongée (Décanoate de fluphénazine).
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

11 - DACHARY J.M., BACHTOUBJI F., LEHAUT J. et RIGALLEAU.

L'Oenanthate et le Décanoate de fluphénazine dans les psychoses chroniques.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

12 - DENCKER and MALM U.

Treatment of mania with long-acting fluphenazine.
Symposium on Long-Acting Phenothiazines- Squibb Holland - 16 Septembre 1970.

13 - DUGAS M., VELIN J., GUERIOT C., CALVET S.

Etude de l'activité thérapeutique du Décanoate de fluphénazine en psychiatrie infantile.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

14 - FOUKS L., HOUSSAIT, FLAMEN Mr., FLAMEN Mme, GILBERT Mme, et FERRAGU Mme

Les Neuroleptiques Retard (A propos d'une nouvelle présentation : le Décanoate de fluphénazine).
Société Moreau de Tours - 26 Octobre 1969.

15 - FOUKS L., PERIVIER, FROGE, HOUSSAIT et MATHIS.

Considérations sur les Neuroleptiques Retard.
International Collegium of Neuro-Psychopharmacology - Prague 11-15 Août 1970.

16 - FOUKS L., PERIVIER Ed., et FROGE E.

Indications et mode d'emploi des Neuroleptiques retard.
Journal de Médecine de Poitiers - n° 3 - Juillet/Septembre 1970.

17 - FOUKS L., HOUSSAIT, MATHIS et FROGE.

Notes sur le Décanoate de fluphénazine.
68ème Session du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française - MILAN - 7-12 Septembre 1970.

18 - FREEMAN H.

Long-Acting fluphenazine injections and their place of community psychiatry.
Symposium on Long-Acting phenothiazines - Squibb Holland - 16 Septembre 1970.

19 - GAYRAL L., ESCANDE M., FOURNIE H. et PERRETI A.

Essai d'application des neuroleptiques à effet prolongé au traitement des états psychotiques aigus.
Annales Médico-Psychologiques - Mars 1972 - T. 1, n° 3, pp. 381-394.

20 - GAYRAL L., OULES J., GRANDMONTAGNE O., ESCANDE M.

Experiment on long-acting neuroleptics.
International Collegium of neuro-psychopharmacology - PRAGUE, 11-15 Août 1970.

21 - GAYRAL L., ESCANDE M. et FOURNIE H. (Mme).

Nouvelle Méthode de Chimiothérapie en psychiatrie : les neuroleptiques à effet prolongé.
L'Information Médicale, Vol. XXIII, n° 14 - 1er Juin 1971.

22 - GINESTET D. et PERON-MAGNAN P.

Les Neuroleptiques à durée d'action prolongée (Neuroleptiques Retard).
Rev. Praticien, 1972, Tome 22, n° 12, (21 Avril 1972), pp. 1941-1953.

23 - GOT M.R.

De l'utilisation des deux formes à action retard de la Fluphénazine dans un centre de réadaptation et en cure ambulatoire.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

24 - GROSSER H.H., M.D.

Experience of psychiatric management of schizophrenia with fluphenazine decanoate.
Symposium Squibb Sitges (Espagne) Diseases of the nervous system - Volume 31 - number 9, Septembre 1970 supplément - pp. 32-36.

25 - HAUMONTE M. Th.

Essai d'utilisation d'un neuroleptique retard. L'oenanthate de fluphénazine (Moditen Retard)
Annales Médico-Psychologiques - Tome 1, n° 2, Février 1972, pp. 277-283.

26 - HOUSSAIT, FROGE, FOUKS, DEVILLE (Mme) et FERRAGU (Mme).

Intérêt des Neuroleptiques-retard - Indications respectives.
5ème Congrès Mondial de Psychiatrie de MEXICO - 28 Novembre/4Décembre 1971.

27 - IMLAH N.W. and MURPHY K.P.

Preliminary follow-up study of patients attending a Modecate clinic.
Symposium on long-acting phenothiazines - Squibb Holland - 16 Septembre 1970.

28 - ITIL T. et KESKINER A.

The treatment of schizophrenic patients with fluphenazine hydrochloride and long-acting fluphenazine compounds.
Symposium Squibb Sitges (Espagne) - 23 Avril 1968.

29 - ITIL T., KESKINER A.

Fluphenazine hydrochloride, enanthate, and decanoate in the management of chronic psychosis.

Symposium Squibb Sitges (Espagne) Diseases of the nervous system.
Volume 31 - number 9 Septembre 1970 supplément - pp. 37-42.

30 - JOSSE G. et MOUTON J.L.

Utilisation du Modécate retard dans un service d'H.P. et son secteur.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

31 - KURLAND A.A. et RICHARDSON J.H. (Mme).

A comparative study of two long-acting phenothiazine preparations Fluphenazine-Enanthate and Fluphenazine-Decanoate.
Psychopharmacoligica (Berl.) 9, 320-327, 1966.

32 - KURLAND A.A., DIM B.H., OLSSON J.E.

The effectiveness of parental administration of fluphenazine decanoate in the treatment of chronic schizophrenics.
Symposium Squibb Sitges (Espagne) 23 Avril 1968 - Diseases of the nervous system, Vol. 31, number 9, September 1970, pp. 18-23.

33 - LAMBERT P.A., MARCOU G., BOUCHARDY M. et GRADEL F.

Etude clinique du Décanoate de fluphénazine. A propos de 102 cas.
67ème Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, BRUXELLES - 8-13 Septembre 1969.

34 - LAMBERT P.A.

Long-acting antipsychotic agents - Notes on a five year long study. (Neuroleptiques à action prolongée - A propos d'une étude portant sur cinq années).
International Collegium of neuro-psychopharmacology - PRAGUE, 11-15 Août 1970.

LAMBERT P.A. et MIDENET J.
Les Neuroleptiques à action prolongée
Communication du C.I.N.P. - COPENHAGUE Août 1972

35 - LAMBERT P.A. et MARCOU G.

Les neuroleptiques à action prolongée - A propos d'une étude portant sur cinq années.
Actualités Psychiatriques, n° 3 - Mai-Juin 1971.

36 - LAMBERT P.A., CABROL G. et OGITA K.

Les neuroleptiques à action prolongée.
Vie Sociale et Traitements - n° 84 - Août-Septembre 1971.

37 - LAMBERT P.A., CABROL G. et OGITA K.

Les neuroleptiques à action prolongée (suite du n° 84).
Vie Sociale et Traitements - n° 85 - Octobre-Novembre 1971.

38 - LAMBERT P.A.

Neuroleptiques à action prolongée.
Actualité de thérapeutique psychiatrique - Troisième série -
Masson et Cie ed. - pp. 135-137 (1972) II.

39 - LANG F. et DUCAMP J.

Utilisation du Décanoate de fluphénazine en psychiatrie infantile.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

40 - LEHMANN H.E.

The philosophy of long-acting medication in psychiatry.
Symposium Squibb Sitges (ESPAGNE) - Diseases of the nervous system - Volume 31 - number 9 - Septembre 1970, supplément - pp. 7-9.

41 - MALM U.

Clinical research with long-acting fluphenazine.
Symposium on long acting phenothiazines - Squibb Holland - 16 Septembre 1970.

42 - MARTIN A., MASSON J.M., QUENTIN J.C., VERRIER J.P. et JUSSEAUME P.

Etude comparative de l'action de l'Oenanthate de fluphénazine et du Décanoate dans les psychoses chroniques (64 cas).
Société Médico-Psychologique - Séance du 27 Novembre 1972.

43 - MORIN J.Y., ALVES de MELO R., FERDINANDO (de) A., Le DORZE A., PERRAUD J. et RANNOU J.M.

Contribution complémentaire à l'étude du Décanoate de fluphénazine.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

44 - NEAL C.D. and IMLAH N.W.

Institutional management of chronic schizophrenics with fluphenazine decanoate.
Symposium Squibb Sitges (Espagne) - Diseases of nervous system.
Volume 31, number 9 - Septembre 1970, supplément - pp. 24-27.

45 - OULES M.J.

Premiers résultats obtenus avec le Décanoate de fluphénazine (Modécate).
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

46 - PAGOT M.R.

Notes sur l'utilisation du Décanoate de fluphénazine en milieu hospitalier et extra-hospitalier.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

47 - PARTOUCHE L. (Mme) et BLANDIN J.

Note sur l'utilisation d'un neuroleptique-retard (Décanoate de fluphénazine) dans le traitement de certaines psychoses chroniques.
Société de Neuro-Psychiatrie de CLERMONT-FERRAND, séance du 27 Mai 1972.

48 - PELLET J., GUYOTAT J., MARIE-CARDINE M., DUBOR P., FAVRE-TISSOT M., CARON F. et COTTRAUX J.

Expérience comparée des neuroleptiques retard en thérapeutique psychiatrique.
Journal de Médecine de Lyon, 1972, n° 1227, pp. 591-598.

49 - PENNEC M.P. et HUTEAU.

Oenanthate et Décanoate de fluphénazine et pratique de secteur.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

50 - PERIVIER

Les indications particulières des différentes formes de la fluphénazine.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française de CAEN - 69ème session - 5-10 Juillet 1971.

51 - PFEIFFER W.M., GEBELIN H.

Action clinique du dichlorhydrate et du Décanoate de fluphénazine chez un groupe de schizophrènes indonésiens.
(Das Klinische Wirkungsbild des fluphenazin-Dihydrochlorid und des Fluphenazine decanoate bei einer gruppe schizophrener patienten in Indonesien).
Arzneimittelforsch 19 (Nr 3a), 1969, 500.

52 - RAINAUT J. et MOLLO Y.

Comparaison entre Décanoate et Oenanthate de fluphénazine chez des malades de longue évolution.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

53 - RICHOU M.H.

Intérêt d'un nouveau neuroleptique retard dans le cadre d'une psychiatrie de secteur.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

54 - ROGER B.M.

Bilan de l'utilisation de la fluphénazine depuis la création d'un secteur psychiatrique.
Annales Médico-Psychologiques, Tome 1, n° 4, 1972, pp. 550-555.

55 - ROPERT R.

Evolution de la thérapeutique par les neuroleptiques retard.
XIème Congrès International de thérapeutique, BARCELONE, 28 Septembre-1er Octobre 1971.

56 - SABOURAUD, BADICHE A., ASSICOT P.

De l'hospitalisation à la cure ambulatoire, utilisation d'un neuroleptique à action prolongée : l'Oenanthate de fluphénazine.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

57 - SANSEIGNE A.J., YALE H.L., HESS S.M., BURKE J.C., and HOROWITZ Z.P.

New concept in phenothiazine therapy fluphenazine enanthate and fluphenazine decanoate.
Xèmes Journées d'Agressologie, Val-de-Grâce, PARIS, 17-19 Octobre 1967.
Agressologie, IX 2, pp. 309-313, 1968.

58 - SANSEIGNE A.

Chemistry and pharmacology of fluphenazine decanoate.
Symposium Squibb Sitges (Espagne) - Diseases of the nervous system, Volume 31, number 9, Septembre 1970, supplément - pp. 10-11.

59 - SIMPSON et Al.

Etude sur une seconde fluphénazine retard.
Am. J. Psychiat. 1965, Février, 784-787.

60 - SIMPSON G.M.

Long-acting antipsychotic agents and extra-pyramidal side effects.
Symposium Squibb Sitges (Espagne) - Diseases of the nervous system.
Volume 31, number 9, Septembre 1970, supplément - pp. 12-14.

61 - VAN PRAAG H.M.

The Rationale of the use of long-acting neuroleptica.
Symposium on long-acting phenothiazines - Squibb Holland - 16 Septembre 1970.

62 - VILLENEUVE A. *et* SIMON P.

Les neuroleptiques à action prolongée.
Le Journal de Thérapeutique, 1971, 2, 1, pp. 3-16.

63 - VOLMAT R., COURT P., ALLERS G., VITTOURIS N.

Le Modécate (ou décanoate de fluphénazine). Son intérêt dans les affections psychiatriques chroniques.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE .. .. p 1

INTRODUCTION .. .. p 3

La psychopharmacologie à travers les âges

CHAPITRE I : LA FLUPHENAZINE .. .. p 11

1 - Propriétés chimiques .. .. p 13

2 - Propriétés physiques .. .. p 14

3 - Propriétés thérapeutiques .. .. p 14

CHAPITRE II : LE DECANOATE DE FLUPHENAZINE .. .. p 15

A - Caractéristiques chimiques .. .. p 18

B - Caractéres toxicologiques .. .. p 19

1. Toxicité aigüe .. .. p 19

2. Toxicité à terme .. .. p 19

C - Caractères pharmacologiques .. .. p 19

1. L'action antipsychotique .. .. p 20

2. L'action sédative .. .. p 21

3. Les effets secondaires extra-pyramidaux .. .. .. p 22

4. Les effets secondaires végétatifs .. .. p 23

D - Métabolisme .. .. p 24

1. Le devenir du décanoate dans l'organisme .. .. p 24

2. Essai d'explication des propriétés pharmacologiques par le métabolisme .. .. p 25

E - Résultats cliniques publiés .. .. p 27

1. Effets cliniques : modalités du traitement Indications, Effets secondaires .. .. p 27

2. Effets biologiques .. .. p 29

3. Effets électro-encéphalographiques .. .. p 29
4. Retentissements psychologiques et institutionnels .. .. p 30

CHAPITRE III : L'EXPERIMENTATION .. .. p 33
A - Modalités de l'expérimentation .. .. p 35
1. Le cadre .. .. p 35
2. Les indications .. .. p 35
3. Le maniement du médicament .. .. p 36
B - Détail des 35 observations .. .. p 39
1. Schizophrénies : 14 cas .. .. p 41
2. Psychoses hallucinatoires chroniques : 2 cas .. p 53
3. Psychoses paranoïaques : 5 cas .. .. p 55
4. Paraphrénie fantastique : 1 cas .. .. p 59
5. Psychose puerpérale : 1 cas .. .. p 60
6. Bouffées délirantes : 3 cas .. .. p 61
7. Hypochondries : 3 cas .. .. p 64
8. Alcoolisme chronique : 6 cas .. .. p 66
C - Analyse des résultats .. .. p 71
1. Les résultats thérapeutiques .. .. p 71
2. Les effets thérapeutiques .. .. p 75

CONCLUSION .. .. p 77

BIBLIOGRAPHIE .. .. p 85

TABLE DES MATIERES .. .. p 95

Vu le Président de thèse

M. GOULON

Vu le Doyen

A. GROSSIORD

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Le recteur de l'Académie de Paris,

R. MALLET

éditeur L.S. Epernon (28)